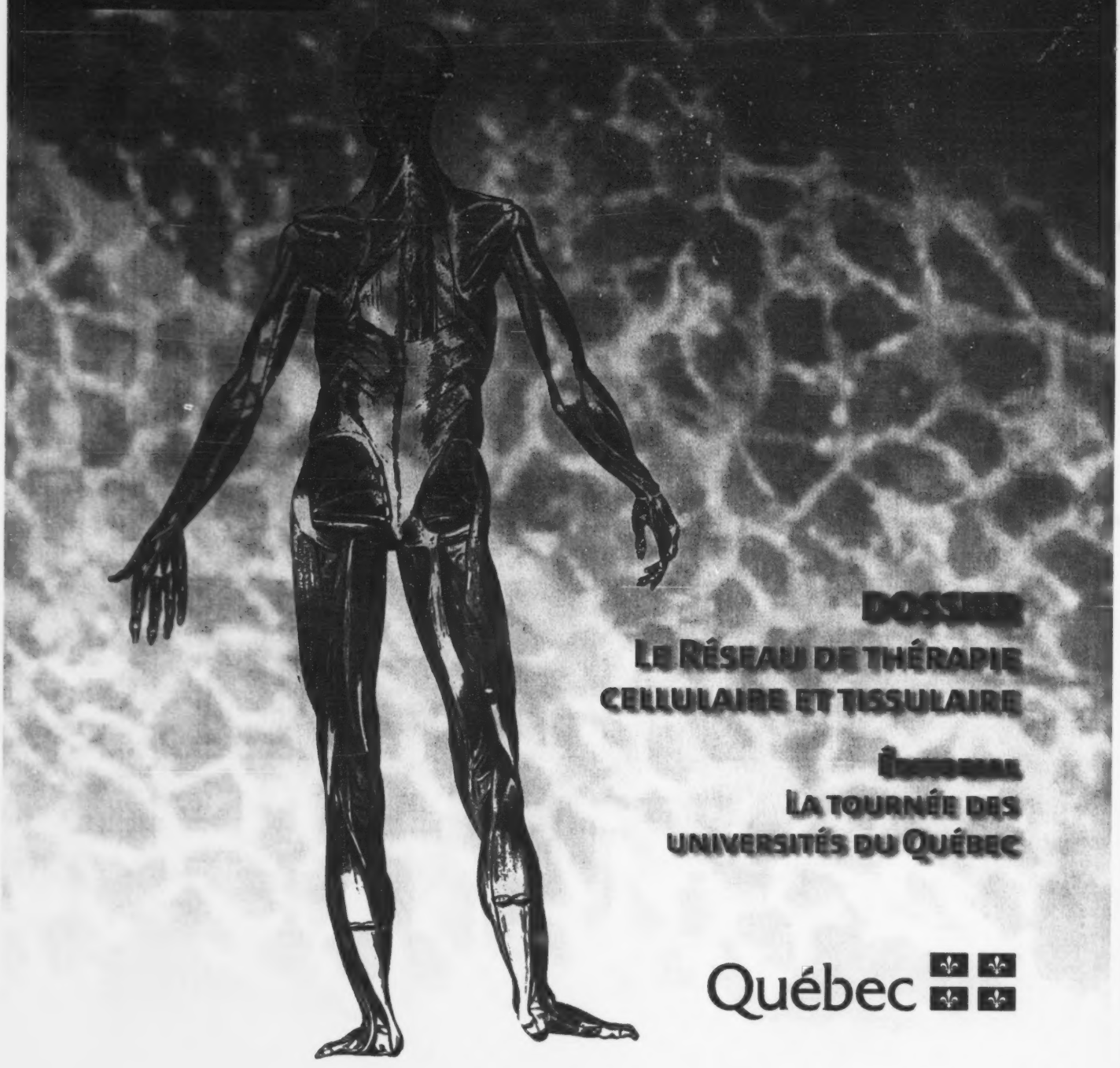
Recherche en santé

Revue publiée par le
FONDS DE RECHERCHE
DU QUÉBEC – SANTÉ

NUMÉRO 48 • MARS 2012



DOSSIER

LE RÉSEAU DE THÉRAPIE CELLULAIRE ET TISSULAIRE

ÉDITORIAL

LA TOURNÉE DES UNIVERSITÉS DU QUÉBEC

Québec

SOMMA RE

NUMÉRO 48
couverture : © Shutterstock

3 ÉDITORIAL

5 NOUVELLES DU FRQS

9 NOUVELLES DE LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE

19 CHERCHEURS-BOURSIERS

35 DOSSIER

Le dossier présente les principales activités et réalisations du Réseau de thérapie cellulaire et tissulaire (ThéCell). Créé en 2009, le ThéCell entrera en avril dans sa quatrième année d'existence. Il compte aujourd'hui 61 chercheurs membres ainsi que 85 étudiants à la maîtrise ou au doctorat et stagiaires postdoctoraux. Ceux-ci proviennent de cinq universités (Laval, Montréal, UQAM, McGill et Sherbrooke), du Centre INRS – Institut Armand-Frappier et de l'Institut des matériaux industriels du Conseil national de recherche du Canada.

Bonne lecture !

Recherche en santé

PRÉSIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
M. Rémi Quirion, Ph. D., CQ, OC, MSRC

Autres membres
M. Philippe Walker, Ph. D. (vice-président)
Mme Barbara Papadopoulou, Ph. D. (secrétaire)
Mme Christiane Ayotte, Ph. D.
M. Louis Beaulieu, M.O.A.
M. Louis Gendron, Ph. D.
M. Martin Godbout, Ph. D.
Mme Johane Guay, Ph. D.
Mme Trang Hoang, Ph. D.
Mme Ann Langley, Ph. D.
M. Claude Lazure, Ph. D.
Mme Marie-Ève Major, M.Sc.
M. Vassilios Papadopoulos, Ph. D.
Mme Marie-Josée Blais (observatrice)
M. Denis Lalumière (observateur)

COORDINATION DE LA REVUE
Michelle Dubuc, M. Sc.

RÉDACTION
Michelle Dubuc, Luc Dupont, Benoit Rajotte

RÉVISION
Hélène Larue

PRODUCTION
Graphisme
Le Groupe Flexidée ltée
Impression
Accent Impression Inc.

FAIRE PARVENIR TOUTE CORRESPONDANCE À L'ADRESSE SUIVANTE :
SERVICE DES COMMUNICATIONS
RECHERCHE EN SANTÉ
500, RUE SHERBROOKE OUEST, BUREAU 800
MONTRÉAL (QUÉBEC) H3A 3G6

T 514 873-2114
F 514 873-8768
C communications.sante@frq.gouv.qc.ca
W www.frqs.gouv.qc.ca

- Organisme mandataire du ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation (MDEIE), le Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS) a pour fonction de promouvoir et d'aider financièrement la recherche, la formation de chercheurs, la diffusion des connaissances et le partenariat dans le domaine de la santé.
- Publication officielle du Fonds, Recherche en santé est publiée deux fois par année et est distribuée gratuitement aux membres de la communauté scientifique et aux autres professionnels et intervenants de la santé.
- Le contenu de cette revue est reproduit sur serveur vocal par l'Audiothèque pour les personnes handicapées de l'imprimé.

T Québec 418 627-8882
Montréal 514 393-0103

- Les articles de Recherche en santé peuvent être reproduits sans autorisation à condition d'en mentionner l'origine. L'information fournie dans cette publication ne se substitue pas à celle des Programmes du FRQS.
- Note : Le générique masculin désigne aussi bien les femmes que les hommes et n'est utilisé que dans le but d'alléger le texte.
- Dépôt légal – 1er trimestre 2012
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
Bibliothèque et Archives Canada
ISSN : 1195-0900
- Envoi de publication – contrat de vente n° 40065390

Fonds de recherche Santé Québec

RECYCLÉ
Papier fait à partir de matériaux recyclés
FSC® C103925

La tournée des universités du Québec

par **Rémi Quirion**,
OC, Ph. D., CQ, MSRC,
scientifique en chef du Québec
et président du conseil
d'administration du Fonds de
recherche du Québec – Santé

DE SAGUENAY À GATINEAU, EN PASSANT PAR MONTRÉAL, QUÉBEC, SHERBROOKE, TROIS-RIVIÈRES, RIMOUSKI ET ROUYN-NORANDA, J'AI EU LE PRIVILÈGE, EN COMPAGNIE DE MON ADJOINTE RAMIA JABR ET DE MARYSE LASSONDE, QUI VENAIT D'ÊTRE NOMMÉE DIRECTRICE SCIENTIFIQUE DU FONDS DE RECHERCHE DU QUÉBEC – NATURE ET TECHNOLOGIES, DE VISITER PRÈS D'UNE VINGTAINE D'ÉTABLISSEMENTS UNIVERSITAIRES, SANS COMPTER PLUSIEURS COLLÈGES. CETTE TOURNÉE DU QUÉBEC, QUI S'EST DÉROULÉE DE NOVEMBRE 2011 À MARS 2012, M'A PERMIS DE CONSTATER LE GRAND DYNAMISME DES CHERCHEURS ET DES ÉTUDIANTS TANT DANS LE SECTEUR DE LA SANTÉ QUE DANS BIEN D'AUTRES TELS LA LITTÉRATURE, LE GÉNIE, ETC. DANS UN CONTEXTE DE MONDIALISATION DE LA RECHERCHE, J'Y AI VU UNE VÉRITABLE OCCASION DE RENFORCER LES RÉSEAUX DE COLLABORATION ENTRE NOS ÉTABLISSEMENTS.

Les principales préoccupations soulevées par les autorités universitaires et les chercheurs que j'ai rencontrés touchaient l'importance de soutenir la relève et la recherche libre, la nécessité de maintenir les grandes plateformes et infrastructures de recherche, le souhait d'augmenter les collaborations internationales ainsi que d'alléger les processus d'évaluation des demandes de financement.

En ce qui a trait au soutien des jeunes chercheurs, le FRQS est à revoir son programme de bourses de carrière, et ce, en étroite collaboration avec les autorités universitaires et notamment les facultés de médecine. L'objectif est d'évaluer le programme et de l'adapter à la lumière du parcours des chercheurs, qui, au fil des ans, a changé de manière significative. En effet, et par exemple, notons simplement la durée plus longue de la formation postdoctorale ainsi que le nombre variable des années d'expérience dans un domaine spécialisé. Quant au soutien de la recherche libre, c'est-à-dire non orientée, il constitue une priorité, puisque c'est la condition fondamentale pour le développement des connaissances.

Dans un contexte de mondialisation de la recherche, j'y ai vu une véritable occasion de renforcer les réseaux de collaboration entre nos établissements.

Dans le secteur de la santé, comme dans les autres secteurs, les grandes plateformes de recherche mises sur pied au cours des dernières années requièrent des investissements supplémentaires afin d'assurer leur fonctionnement et leur entretien. J'ai formé un comité de travail réunissant des membres des conseils d'administration des trois Fonds de recherche afin de répondre à cette préoccupation maintes fois exprimée.

L'importance d'appuyer les partenariats internationaux a également retenu l'attention de la communauté scientifique québécoise, et ce, dans tous les secteurs de recherche. Par exemple, en santé, seulement 14 % du budget alloué au Canada par l'organisme subventionnaire américain National Institutes of Health (NIH) est versé aux chercheurs du Québec alors que l'Ontario en reçoit 51 %[1]. Je suis à mettre sur pied un comité de travail réunissant des membres des conseils d'administration des trois Fonds afin d'examiner cette question et de développer une stratégie plus globale pour encourager les collaborations internationales. À ce chapitre, le Québec pourra compter sur l'aide précieuse de Julie Payette, première déléguée scientifique du Québec à Washington.

Enfin, la simplification des demandes de financement est un souhait largement exprimé par l'ensemble de la communauté de recherche. D'ailleurs, les Instituts de recherche en santé du Canada procèdent actuellement à une vaste consultation du milieu scientifique sur ce sujet. Le FRQS, ainsi que les autres Fonds, s'attaqueront également à cet objectif.

En conclusion, je suis très heureux d'avoir pris le pouls de vos préoccupations à l'occasion de cette tournée des universités. Soyez assurés que nous tiendrons compte de vos questions et suggestions actuelles et à venir afin de bâtir ensemble une recherche d'excellence pour le mieux-être de la population du Québec.

1. Données tirées du site Web des NIH en date du 8 novembre 2011

Le FRQS à l'écoute !

Vous êtes invités à exprimer vos idées sur les sujets ou propos abordés dans ce numéro ou sur tout autre sujet d'intérêt lié à la recherche en santé.

Adressez-nous vos commentaires par courriel à l'adresse suivante :

communications.sante@frq.gouv.qc.ca

ou par la poste aux bureaux du FRQS.

Vous déménagez ?

Faites-nous parvenir votre nouvelle adresse !

500, rue Sherbrooke Ouest, bureau 800
Montréal (Québec) H3A 3C6

C communications.sante@frq.gouv.qc.ca
T 514 873-2114
F 514 873-8768

Nominations

RENALDO BATTISTA, DIRECTEUR SCIENTIFIQUE

Le 22 février, le Conseil des ministres a nommé Renaldo Battista, M.D., M.P.H., Sc. D., FRCP(C), à titre de directeur scientifique et de membre du conseil d'administration du FRQS. Le docteur Battista entrera en fonction le 3 juillet 2012.

Le docteur Battista est professeur titulaire au Département d'administration de la santé de l'Université de Montréal depuis 2004 et titulaire de la Chaire de recherche du Canada en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé depuis 2005. Il est également conseiller scientifique principal à l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention du CHU Sainte-Justine et membre de son Centre de recherche, et ce depuis 2008.

Le docteur Battista a obtenu son doctorat en médecine de l'Université de Montréal pour ensuite faire une maîtrise en santé publique et un doctorat en politiques et gestion de la santé à l'Université Harvard.

De 1982 à 2003, le docteur Battista a été professeur au Département d'épidémiologie et de biostatistique ainsi qu'au Département de médecine de l'Université McGill. Il a également été président du Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CETS) de 1994 à 2000, puis président-directeur général de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), de 2000 à 2004.

Le docteur Battista a été membre du conseil de direction de l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) de 1994 à 2000 et a assumé plusieurs fonctions à l'International Society of Technology Assessment in Health Care (ISTAHC), dont la présidence de 1995 à 1997. Il a collaboré avec plusieurs collègues à la création de l'International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) en 1993 et a joué un rôle de conseiller dans le développement de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé dans plusieurs pays, dont la France, l'Espagne et l'Italie. Il a été l'un des cofondateurs, en 2001, de la maîtrise internationale en évaluation des technologies de la santé et gestion (programme ULYSSES). Il a été élu membre de l'Académie canadienne des sciences de la santé en 2006.

Ses contributions scientifiques les plus importantes se regroupent autour de trois thèmes : l'intégration des services préventifs à la pratique clinique, le développement et l'implantation de lignes directrices en pratique clinique, et l'évaluation des technologies de la santé.

CLAUDE LAZURE, DIRECTEUR SCIENTIFIQUE PAR INTÉRIM

Le 21 décembre dernier, Rémi Quirion, scientifique en chef du Québec et président du conseil d'administration du FRQS, a annoncé la nomination de Claude Lazure, Ph. D., au poste de directeur scientifique par intérim. M. Lazure occupera ce poste jusqu'à l'arrivée du docteur Battista.

Claude Lazure a obtenu son doctorat en biochimie de l'Université de Sherbrooke. Il est professeur titulaire de recherche et directeur de l'unité de recherche en structure et métabolisme des neuropeptides à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM). Il est également professeur chercheur titulaire au Département de médecine de l'Université de Montréal et membre adjoint au Département de médecine (Division de la médecine expérimentale) de l'Université McGill. Claude Lazure connaît bien le FRQS, puisqu'il y exerce la fonction de conseiller scientifique pour le programme des centres de recherche depuis 10 ans. Il a également siégé à de nombreux comités d'évaluation du Fonds auparavant.

ANNE-CÉCILE DESFAITS, CONSULTANTE AUX AFFAIRES SCIENTIFIQUES

Anne-Cécile Desfaits est consultante aux affaires scientifiques du FRQS depuis janvier 2012. À ce titre, elle développe des partenariats aux niveaux provincial, national et international, et en assure le suivi. Elle appuie également la direction scientifique du Fonds dans la mise en place de sa stratégie d'allocation des bourses et des subventions. Mme Desfaits a obtenu son doctorat en nutrition de l'Université de Montréal en 1998. Après ses études doctorales, elle a occupé le poste d'assistante de recherche, puis d'associée de recherche dans le laboratoire de recherche de neuroradiologie interventionnelle de l'Hôpital Notre-Dame du CHUM. Elle a ensuite travaillé 10 ans aux IRSC en tant que directrice adjointe, tout d'abord à l'Institut du vieillissement, puis à l'Institut du développement et de la santé des enfants et des adolescents.

RENALDO BATTISTA

CLAUDE LAZURE

ANNE-CÉCILE DESFAITS

MICHEL A. BUREAU

MICHEL A. BUREAU, CONSEILLER SCIENTIFIQUE

Depuis janvier dernier, Michel A. Bureau, M.D., FRCP(C), est conseiller scientifique pour le FRQS. Il apportera son expertise en recherche clinique, notamment dans les dossiers touchant la Stratégie biopharmaceutique québécoise et le développement de la recherche clinique au Québec en partenariat avec les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

Avant cette nomination, le docteur Bureau occupait le poste de directeur général des affaires médicales et universitaires au ministère de la Santé et des Services sociaux. De 1996 à 2003, il a agi à titre de président-directeur général du Fonds de la recherche en santé du Québec. À titre de chercheur-clinicien, le docteur Bureau s'est intéressé à l'ontogénie du contrôle normal et pathologique de la respiration des nouveau-nés. Il a notamment créé, à l'Hôpital de Montréal pour enfants, le Centre Jeremy Rill de recherche et de service clinique sur la mort subite du nourrisson. Il a en outre joué un rôle de premier plan en milieu universitaire à titre de doyen de la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke. Durant cette période, il contribué de façon majeure à la création de trois grands centres de recherche: le Centre de recherche clinique, l'Institut de pharmacologie de Sherbrooke et l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke. À l'échelle provinciale et canadienne, il a participé à la mise sur pied et fut membre administrateur fondateur de Valorisation-Recherche Québec, de Génome Québec, des IRSC et de la Fondation canadienne de recherche sur les services de santé.

Originaire de Sherbrooke, le docteur Bureau a reçu sa formation universitaire et de recherche au Québec, à l'Université Laval et à l'Université McGill, puis en France, à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg. Il a obtenu son diplôme en médecine avec distinction, de l'Université Laval, en 1968, avant de compléter une triple formation de spécialiste en pneumologie, en pédiatrie et en néonatalogie à l'Université McGill en 1974. En mai 2002, le conseil d'administration du CHUS lui a décerné le Grand Prix d'excellence pour sa carrière dans le domaine de la santé.

PARTENARIATS

Deux projets d'envergure sélectionnés par le Fonds d'innovation Pfizer-FRQS

Deux projets de recherche ont été financés dans le cadre du troisième concours du Fonds d'innovation Pfizer-FRQS. Ils ont pour but d'établir une nouvelle stratégie thérapeutique anti-VIH et de développer un test moléculaire afin de prédire l'issue de cancers de la peau. Ces projets innovants mobilisent des équipes multidisciplinaires de chercheurs chevronnés de grandes institutions québécoises. Créé en mars 2008, le Fonds d'innovation Pfizer-FRQS est destiné à financer des projets de recherche québécois en santé humaine.

CAROLINE GILBERT

Sélectionnés par le comité d'évaluation scientifique du Fonds d'innovation Pfizer-FRQS, composé d'experts de renommée internationale, ces projets bénéficient respectivement de subventions de 597 880$ et de 570 139$ échelonnées sur trois ans. Le projet de recherche intitulé *Impact des inhibiteurs intracellulaires du DCIR dans la pathogenèse de l'infection au VIH-1* est dirigé par **Caroline Gilbert**, Ph. D., professeure au Département de microbiologie, infectiologie et immunologie de l'Université Laval et chercheuse au Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec. Le docteur **Denis Sasseville**, dermatologue et chercheur à l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill, dirige quant à lui le projet intitulé *Développement d'un nouveau test moléculaire basé sur la technologie d'analyse de l'ADN par annelage, sélection, extension et épissage (DASL) pour la prédiction de l'issue de la maladie chez les patients porteurs de lymphomes cutanés à cellules T*.

UNE NOUVELLE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ANTI-VIH

Aujourd'hui, malgré les progrès de la recherche et le développement de médicaments, il n'est toujours pas possible d'éradiquer l'infection à VIH-1. La chercheuse Caroline Gilbert a participé aux études mon-

trant que les cellules dendritiques jouent un rôle dans la pathogenèse de cette infection, tant du point de vue de la transmission du virus que de celui du développement de la réponse immunitaire. Présentes dans les muqueuses, elles sont les premières cellules capables de capturer le VIH grâce à des récepteurs, dont le DCIR (*dendritic cell immunoreceptor*). Or, aucun des médicaments disponibles n'a d'effet positif connu sur la qualité des réponses immunitaires ou sur l'interaction du virus avec les cellules dendritiques. En se basant sur ses récentes découvertes, l'équipe formée de quatre chercheurs (Jean Legault et André Pichette de l'UQAC et Pétronela Ancuta du CHUM) souhaite établir une nouvelle stratégie thérapeutique anti-VIH en bloquant les récepteurs DCIR afin de limiter la transmission du virus par les cellules dendritiques. De plus, le DCIR représente une cible doublement intéressante, puisque les lymphocytes TCD4 expriment aussi ce récepteur à la suite de l'infection. Les inhibiteurs du DCIR pourraient donc agir sur deux types cellulaires qui participent activement à la transmission du virus.

UN TEST MOLÉCULAIRE POUR PRÉDIRE L'ISSUE DE CANCERS DE LA PEAU

DENIS SASSEVILLE

Les lymphomes cutanés à cellules T constituent un groupe de cancers cutanés caractérisés par l'accumulation de lymphocytes T malins dans la peau. Dans la majorité des cas, le pronostic des patients aux premiers stades de la maladie est favorable et la maladie est bénigne. Cependant, pour 15 % à 20 % d'entre eux, la maladie progressera et mènera éventuellement au décès. Pour le moment, aucun critère clinique ne permet de détecter les patients qui auront un mauvais pronostic. L'équipe du docteur Sasseville tente de mettre au point un test moléculaire simple basé sur l'expression des gènes pour reconnaître ces patients. Ce test permettrait de détecter et de traiter précocement les patients à haut risque de progression et il éviterait de faire subir des traitements coûteux et toxiques ainsi que des examens inutiles aux patients à faible risque. Les cochercheurs de ce projet sont Jimmy Alain, du CHUQ, Fatemeh Jafarian et Elham Rahme, du CUSM, et Nathalie Provost, du CHUM.

Les résultats du quatrième et dernier concours du Fonds d'innovation Pfizer-FRQS seront connus en avril 2012.

Deux équipes québécoises de recherche sur les maladies vasculaires cérébrales et sur le diabète financées dans le cadre de concours internationaux

Deux équipes québécoises obtiendront du financement dans le cadre de concours organisés par des partenaires européens avec le FRQS. L'une des équipes travaille à mieux comprendre la récupération cognitive survenant après un accident vasculaire cérébral et l'autre s'intéresse au rôle de la mélatonine et de ses voies de signalisation dans le développement du diabète de type 2.

LA RÉCUPÉRATION MOTRICE APRÈS UN ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

L'équipe québécoise travaillant sur les maladies vasculaires cérébrales est dirigée par **Julien Doyon**, Ph. D., directeur scientifique de l'Unité de neuroimagerie fonctionnelle du Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal et directeur du Réseau de bio-imagerie du Québec. Elle collaborera avec des chercheurs d'Allemagne, d'Israël et d'Italie dans le but d'étudier la récupération cognitive après un accident vasculaire cérébral, et plus particulièrement l'acquisition d'habiletés motrices et la plasticité du système moteur chez des personnes âgées et des patients apraxiques. L'objectif est d'optimiser et d'implanter de nouveaux traitements permettant d'améliorer la récupération de déficits moteurs.

L'équipe est financée dans le cadre de l'appel de propositions 2011 sur les maladies vasculaires cérébrales d'ERA-NET Neuron, un réseau de recherche européen sur les neurosciences, auquel le FRQS est associé. Ce dernier allouera 433 282 $ sur trois ans à l'équipe québécoise. La subvention totale du projet est de l'ordre de 1,7 M$.

Ce projet figure parmi les 10 projets multinationaux retenus pour financement. Au total, 29 équipes avaient été invitées à soumettre une demande complète à la suite de l'évaluation des lettres d'intention.

JULIEN DOYON

MICHEL BOUVIER

LE RÔLE DE LA MÉLATONINE DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2

L'équipe québécoise travaillant sur le rôle des récepteurs de la mélatonine dans le diabète de type 2 est dirigée par **Michel Bouvier**, Ph. D., chercheur à l'Institut de recherche en immunologie et cancérologie et professeur au Département de biochimie de l'Université de Montréal. Elle collaborera avec des chercheurs de France et d'Allemagne afin de mener une étude sur la caractérisation fonctionnelle de mutations de protéines de la voie de signalisation de la mélatonine chez des patients atteints d'un diabète de type 2. Ultimement, ce projet permettra de mieux comprendre le rôle de la mélatonine dans le développement du diabète et ouvrira la porte à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Cette équipe est financée dans le cadre d'un appel de projets transnational dans le domaine du syndrome métabolique et des maladies qui en découlent, organisé par l'Agence nationale de recherche (ANR) de France, les IRSC, le ministère fédéral de l'Éducation et de la Recherche d'Allemagne (BMBF) et l'Institut de santé Carlos III d'Espagne, en collaboration avec le FRQS. Ce dernier allouera 220 750$ sur trois ans à l'équipe québécoise. La subvention totale du projet est de l'ordre de 1,3 M$.

L'appel transnational vise à promouvoir des projets de recherche multidisciplinaires basés sur l'utilisation de données génomiques et postgénomiques préexistantes pour mieux comprendre la physiopathologie de ce syndrome. Comme pour les appels d'ERA-NET, chaque projet doit être présenté par une équipe de chercheurs provenant d'au moins trois pays différents parmi tous les pays participant à l'appel.

Ce projet figure parmi les cinq projets retenus pour financement. Au total, 27 équipes de recherche avaient été invitées à soumettre une demande complète après l'évaluation des lettres d'intention.

Un projet de recherche sur les liens entre environnement et cancer

Le 13 février dernier, le ministre du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation, M. Sam Hamad, a annoncé un investissement de 2,8 M$ financé à part égale par le MDEIE et par la Société de recherche sur le cancer pour un projet de recherche sur les liens entre l'environnement et le cancer.

Financé dans le cadre du projet GRePEC (Groupe de recherche et de prévention en environnement-cancer), le projet de recherche d'une durée de cinq ans est mené par Jack Siemiatycki, de l'Université de Montréal, et Michael Pollak, de l'Université McGill. Les chercheurs développeront et appliqueront le nouvel outil CANJEM (Canadian Job-Exposure Matrix), une matrice emploi-exposition qui servira à découvrir les causes professionnelles du cancer du poumon, du cerveau, des ovaires et celles du cancer colorectal. Le FRQS a participé à la création de GRePEC et il a chapeauté le processus d'évaluation scientifique des projets soumis.

De gauche à droite :
Le **Dr André Lacroix**, directeur général adjoint aux Affaires internationales du CHUM, **M. Andy Chabot**, directeur général de la Société de recherche sur le cancer, **M. Mario Chevrette**, directeur scientifique de la Société de recherche sur le cancer, **M. Jack Siemiatycki**, lauréat du concours du Groupe de recherche et de prévention en environnement-cancer (GRePEC), chercheur au CRCHUM, professeur titulaire au département de médecine sociale et préventive de l'Université de Montréal et titulaire de la Chaire Environnement-Cancer-Guzzo, **M. Sam Hamad**, ministre du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation et ministre responsable de la région de la Capitale-Nationale, et **M. Claude Lazure**, directeur scientifique par intérim du Fonds de recherche du Québec – Santé.

Nominations

GENEVIÈVE TANGUAY, VICE-RECTRICE À LA RECHERCHE, À LA CRÉATION ET À L'INNOVATION DE L'UDEM

Le 1er novembre dernier, à la suite de l'approbation du Conseil de l'Université de Montréal, Geneviève Tanguay, Ph. D., s'est jointe à l'équipe du rectorat à titre de vice-rectrice à la recherche, à la création et à l'innovation. Mme Tanguay coordonnera l'ensemble des activités de recherche de l'Université aux niveaux local, national et international, et elle veillera à l'application des normes éthiques en matière de recherche. Son mandat touche également les activités de création, qui occupent une place importante dans plusieurs facultés, et comprend un volet applicatif, axé sur l'innovation et la valorisation de la recherche. Titulaire d'un doctorat en parasitologie de l'Université McGill, elle a exercé de nombreuses fonctions au sein d'organismes de recherche du Québec. En 2008, elle a été présidente du conseil d'administration et présidente-directrice générale intérimaire du Fonds de la recherche en santé du Québec, tout en poursuivant sa tâche de sous-ministre adjointe à la Direction générale Recherche, innovation, science et société, au ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation (MDEIE). Elle a aussi présidé l'Association francophone pour le savoir – Acfas, en 2005-2006.

DAVID EIDELMAN, DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET VICE-PRINCIPAL DE L'UNIVERSITÉ MCGILL

En octobre 2011, le Conseil des gouverneurs de l'Université McGill a approuvé la nomination de l'un de ses principaux chercheurs médicaux et administrateurs, David H. Eidelman, au poste de vice-principal (santé et affaires médicales) et doyen de la Faculté de médecine. Le docteur Eidelman était, au moment de cette annonce, directeur du Département de médecine et il supervisait un vaste réseau comprenant le CUSM, l'Hôpital général juif, le Centre hospitalier de St. Mary et l'Institut universitaire de santé mentale Douglas. Composé de 13 divisions, ce département est la principale unité d'enseignement clinique de la Faculté de médecine. Le professeur Eidelman a en outre exercé les fonctions de médecin en chef du CUSM et de directeur de la Division des maladies respiratoires de McGill. Dans le cadre de la fonction de scientifique clinicien principal qu'il avait occupée auparavant aux Laboratoires Meakins-Christie, ses travaux se concentraient sur la mise au point d'importants modèles d'asthme chez les animaux. Enfin, il fut président de l'Association canadienne des professeurs de médecine. David Eidelman a entrepris son mandat de doyen et de vice-principal le 1er janvier dernier.

MARC LEPAGE, PRÉSIDENT-DIRECTEUR GÉNÉRAL DE GÉNOME QUÉBEC

En janvier, le président du conseil d'administration de Génome Québec, Martin Godbout, a annoncé la nomination de Marc LePage à titre de président-directeur général de Génome Québec. M. LePage occupait depuis septembre 2009 les fonctions de conseiller spécial, Changement climatique et énergie, à l'Ambassade du Canada à Washington, D.C. Auparavant, il avait été consul général au Consulat général du Canada à San Francisco/Silicon Valley. Marc LePage a fait partie des pionniers à l'origine de la création de Génome Canada en 2000. Au cours de son mandat à titre de vice-président exécutif du développement corporatif, il a contribué significativement à l'essor de la génomique au Canada. De 1994 à 2000, au sein du Conseil de recherches médicales du Canada, il fut directeur du développement des affaires, responsable des partenariats internationaux avec l'industrie pharmaceutique, le capital de risque et les fondations.

ISABELLE BRUNETTE, DIRECTRICE DU RÉSEAU DE RECHERCHE EN SANTÉ DE LA VISION

En décembre 2011, les membres du conseil d'administration du FRQS ont entériné la nomination d'Isabelle Brunette, M.D., FRCSC, à titre de directrice du Réseau de recherche en santé de la vision du FRQS. Jusqu'à sa nomination, elle était directrice adjointe à la recherche clinique du Réseau.

Professeure titulaire au Département d'ophtalmologie de l'Université de Montréal, titulaire de la Chaire de recherche Charles-Albert Poissant en transplantation cornéenne de la même université et ophtalmologiste à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Isabelle Brunette est également présidente du Conseil consultatif de l'Institut des neurosciences, de la santé mentale et des toxicomanies des Instituts de recherche en santé du Canada.

Axés sur la recherche translationnelle, les travaux d'Isabelle Brunette portent sur l'optimisation des

GENEVIÈVE TANGUAY

DAVID EIDELMAN

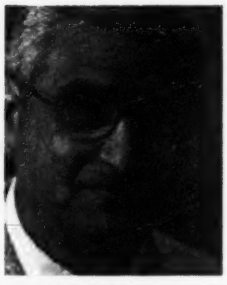
MARC LEPAGE

ISABELLE BRUNETTE

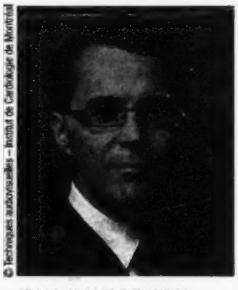
résultats fonctionnels de la greffe de cornée grâce aux progrès technologiques de pointe dans les domaines du génie tissulaire et des lasers femtosecondes. En collaboration avec le Laboratoire d'organogénèse expérimentale (LOEX, docteure Stéphanie Proulx) de Québec et l'INRS de Varennes (docteur Jean-Claude Kieffer), son équipe multidisciplinaire a démontré chez l'animal la faisabilité et la fonctionnalité de la transplantation d'une cornée reconstruite par génie tissulaire. Isabelle Brunette a également exploré les paramètres influençant l'interaction laser femtoseconde-tissu cornéen afin d'optimiser la découpe du greffon et du receveur.

DISTINCTIONS

Prix du Québec



NABIL G. SEIDAH



© Techniques audiovisuelles – Institut de Cardiologie de Montréal

JEAN-CLAUDE TARDIF

Le 8 novembre dernier, à l'occasion d'une cérémonie à l'Hôtel du Parlement, a eu lieu la remise des Prix du Québec décernés à 11 personnalités des domaines de la science et de la culture. Ces prix représentent la plus haute distinction remise par le gouvernement du Québec pour rendre hommage à des artistes et à des scientifiques d'exception. Pour 2011, le prix Wilder-Penfield (sciences biomédicales) a été remis à Nabil G. Seidah, Ph. D., et le prix Armand-Frappier (création ou développement d'institution de recherche, administration ou promotion de la recherche) à Jean-Claude Tardif, M. D.

NABIL G. SEIDAH, LAURÉAT DU PRIX WILDER-PENFIELD

Le prix Wilder-Penfield, qui s'adresse aux scientifiques dont l'objet de recherche appartient au domaine biomédical, a été remis à Nabil G. Seidah, professeur titulaire au Département de médecine de l'Université de Montréal et directeur du Laboratoire de biochimie neuroendocrinienne de l'Institut de recherches cliniques de Montréal. Ce spécialiste en biochimie des protéines, en enzymologie ainsi qu'en biologie moléculaire et cellulaire, est reconnu comme un chef de file mondial pour ses travaux liés au domaine des proprotéines convertases, les enzymes impliquées dans le découpage des protéines en plus petites molécules actives. Égyptien d'origine, diplômé de l'Université du Caire, il obtient son doctorat en biophysique et chimie aux États-Unis. Puis, il entreprend un stage postdoctoral comme physiochimiste à l'Université de Montréal et se joint à l'Institut de recherches cliniques de Montréal où, en 1976, il codécouvre la ß-endorphine, une hormone contrôlant la douleur et le bien-être chez les mammifères. Durant les années 1990-2003, il découvre et caractérise sept des neuf proprotéines convertases et définit leurs fonctions biologiques et pathophysiologiques. Nabil G. Seidah est déjà membre de la Société royale du Canada et de l'Ordre du Canada. L'Ordre national du Québec l'a fait officier en 1997.

JEAN-CLAUDE TARDIF, LAURÉAT DU PRIX ARMAND-FRAPPIER

À l'image du grand scientifique qui lui a donné son nom, le prix Armand-Frappier récompense des personnes ayant non seulement mené une carrière scientifique remarquable, mais aussi contribué au développement d'institutions de recherche. Le récipiendaire de ce prix pour 2011 répond avec un rare brio à ces deux caractéristiques. Directeur du Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal, le docteur Jean-Claude Tardif est reconnu mondialement pour ses travaux sur l'athérosclérose. Il fut d'ailleurs le premier, au milieu des années 1990, à décrire grâce à l'imagerie les effets des thérapies fondées sur le HDL ou « bon cholestérol ». Par la suite, il s'est illustré comme chef de file en pharmacogénomique et en médecine personnalisée. C'est aussi le bâtisseur infatigable qui a attiré l'attention du comité de sélection. On doit en effet au docteur Tardif la mise en place d'une suite impressionnante d'infrastructures de recherche majeures, telles que le réseau pancanadien d'imagerie de l'athérosclérose CAIN (Canadian Atherosclerosis Imaging Network) et le Centre de pharmacogénomique Beaulieu-Saucier de l'Université de Montréal. Une de ses contributions marquantes demeure la création du Centre de coordination des essais cliniques de l'Institut de cardiologie de Montréal (MHICC). Il en est le fondateur, le concepteur ainsi que le directeur scientifique. Regroupant 200 personnes et un réseau de 2 000 sites cliniques dans plus de 20 pays couvrant l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Asie, le MHICC a coordonné des essais cliniques importants qui ont marqué l'histoire de la médecine cardiovasculaire moderne.

Temple de la renommée médicale canadienne

Trois chercheurs du Québec figurent parmi les sept Canadiens qui seront intronisés au Temple de la renommée médicale canadienne le 21 mars 2012. Il s'agit du docteur Armand Frappier, dans la catégorie Bâtisseur, et des docteurs Peter T. Macklem et Clarke Fraser, dans la catégorie Excellence en recherche sur la santé – recherche clinique.

Créé en 1994 et situé à London, en Ontario, le Temple de la renommée médicale canadienne s'est donné comme objectif de rendre un hommage durable à nos grandes figures nationales en médecine. Le cénacle regroupe à ce jour 88 lauréats.

ARMAND FRAPPIER (1904-1991)

Pionnier de la vaccination contre la tuberculose en Amérique du Nord, le docteur Armand Frappier est considéré comme l'un des plus grands scientifiques médicaux du Québec. Après avoir obtenu son diplôme de médecine de l'Université de Montréal en 1931, le docteur Frappier, né à Salaberry-de-Valleyfield, a travaillé pendant deux ans à l'Institut Pasteur de Paris auprès des découvreurs de la souche du vaccin antituberculeux bacille Calmette-Guérin (BCG), avant de revenir au Québec pour diriger les laboratoires de l'Hôpital Saint-Luc. En 1938, il a fondé l'Institut de microbiologie et d'hygiène de Montréal, qui devint la première école d'hygiène et de santé publique francophone. L'établissement a acquis une renommée internationale et porte maintenant son nom : l'INRS–Institut Armand-Frappier, affilié au Réseau international des Instituts Pasteur depuis 2004. Durant l'épidémie de poliomyélite des années 1950, ce bâtisseur est aussi devenu le pionnier de la recherche en virologie au Québec en employant le vaccin Salk inactivé et en créant le premier laboratoire de diagnostic des maladies virales humaines au Québec.

PETER T. MACKLEM (1931-2011)

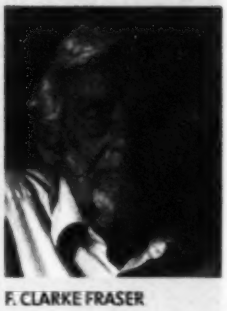
Moins d'un an après son décès, le docteur Peter T. Macklem, spécialiste de la médecine respiratoire mondialement reconnu, a été admis au sein du Temple de la renommée médicale. Au cours de sa brillante carrière, principalement à l'Hôpital Royal Victoria et au CUSM, le docteur Macklem a changé à jamais le visage de sa spécialité, en réalisant notamment des études d'avant-garde sur la physiologie des petites voies respiratoires et en dépistant les dommages pulmonaires précoces induits par le tabagisme. C'est sur ces assises scientifiques que reposent aujourd'hui les campagnes populaires contre le tabagisme. Chercheur remarquablement créatif, Peter T. Macklem a nourri le domaine de la médecine respiratoire en proposant de nombreuses idées fondamentales. C'est lui, par exemple, qui a jeté les bases du concept de fatigue des muscles respiratoires, ce qui a eu un effet direct sur la prise en charge des patients dans les unités de soins intensifs. Au cours de sa longue carrière, les distinctions n'ont pas manqué. Il a reçu, entre autres, la médaille John B. Sterling remise aux diplômés exceptionnels de l'Université Queen's (1991) et la médaille Trudeau de l'American Lung Association (1999). Étudiant de l'Université McGill, il y avait reçu son diplôme de médecine en 1956.

F. CLARKE FRASER

Le docteur F. Clarke Fraser, Ph. D, M.D., est l'un des premiers médecins généticiens au Canada. La chose en étonnera sûrement plusieurs, mais avant l'entrée en scène du docteur Fraser, la génétique et la médecine étaient deux domaines très distincts. On n'avait aucune idée du potentiel que pouvait receler la génétique pour la médecine humaine. Mais rapidement, le docteur Fraser a choisi de se concentrer sur la génétique et il a fondé le premier département canadien de génétique médicale – l'un des premiers en Amérique du Nord – dans un hôpital pédiatrique (l'Hôpital de Montréal pour enfants). On lui doit également d'avoir posé les fondements de la consultation génétique. Né à Norwich, au Connecticut, en 1920, F. Clarke Fraser a grandi en Nouvelle-Écosse. En 1940, il obtient un baccalauréat ès sciences en biologie de l'Université Acadia et s'inscrit ensuite à l'Université McGill, où il décroche une maîtrise un an plus tard. Après avoir servi dans l'Aviation canadienne comme bombardier durant la Seconde Guerre mondiale, le docteur Fraser est retourné à l'Université McGill, où il a décroché un doctorat en 1945 avant d'obtenir un doctorat en médecine et une maîtrise en chirurgie en 1950. Depuis 1995, le Département de génétique médicale de l'Hôpital de Montréal pour enfants est judicieusement nommé le F. Clarke Fraser Clinical Genetics Centre de l'Université McGill.

ARMAND FRAPPIER

PETER T. MACKLEM



F. CLARKE FRASER

Académie canadienne des sciences de la santé

À la mi-septembre 2011, au cours d'une cérémonie officielle à Ottawa, l'Académie canadienne des sciences de la santé (ACSS) a fait connaître les noms des 45 chercheurs en santé qui se sont démarqués par leurs réalisations exceptionnelles. Les scientifiques du Québec qui ont été admis en 2011 sont:

- **Paul Allison,** Ph. D., professeur titulaire et doyen de la Faculté de médecine dentaire de l'Université McGill, et membre associé du Département d'oncologie et du Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail de l'Université McGill.
- **Gerald Batist,** M.D., professeur titulaire au Département d'oncologie de l'Université McGill et membre associé du Département de pharmacologie de l'Université de Montréal. Il est directeur du Centre du cancer Segal à l'Hôpital général juif et codirecteur du Consortium de recherche en oncologie clinique du Québec (Q-CROC).
- **Gerald Fried,** M.D., professeur et directeur du Département de chirurgie à l'Université McGill, et chirurgien en chef du CUSM.
- **Jacques Genest,** M.D., professeur de médecine et chef de cardiologie au CUSM.
- **Jean-Pierre Grégoire,** Ph. D., professeur titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval et chercheur à l'Unité de recherche en santé des populations du Centre de recherche du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec. Jusqu'au 30 juin 2011, il était également doyen de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.
- **Richard Levin,** M.D., occupait jusqu'en août 2011 le poste de vice-principal (santé et affaires médicales) et était doyen de la Faculté de médecine de l'Université McGill.
- **Émile Levy,** M.D., Ph. D., professeur titulaire au Département de nutrition à l'Université de Montréal et directeur scientifique de l'Unité de gastroentérologie, hépatologie et nutrition du CHU Sainte-Justine, où il dirige le Laboratoire de lipidologie, métabolisme et nutrition.
- **Vassilios Papadopoulos,** Ph. D., directeur de l'Institut de recherche du CUSM.
- **Gilles Paradis,** M.D., directeur associé de la santé publique et médecine préventive de l'Institut de recherche du CUSM, professeur titulaire au Département d'épidémiologie, biostatistique et santé au travail de l'Université McGill et médecin-conseil à l'Institut national de santé publique du Québec. Il est également directeur du Réseau de recherche en santé des populations du Québec du FRQS et il détient une chaire en santé publique des Instituts de recherche en santé du Canada.

PAUL ALLISON

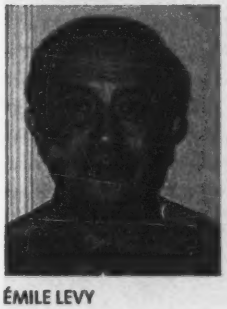
GERALD BATIST

GERALD FRIED

JACQUES GENEST

JEAN-PIERRE GRÉGOIRE

RICHARD LEVIN


ÉMILE LEVY

VASSILIOS PAPADOPOULOS

GILLES PARADIS

La nomination à l'ACSS est l'une des plus hautes distinctions pour les membres de la communauté des sciences de la santé en milieu universitaire au Canada. Fondée en 2004, l'Académie regroupe d'éminents experts canadiens en recherche en santé, qui, à partir de leur compréhension des données probantes et de leur réflexion, fournissent des conseils au gouvernement canadien sur des questions émergentes liées à la santé.

ERNESTO SCHIFFRIN, PRIX DE L'AMERICAN HEART ASSOCIATION

Le docteur Ernesto Schiffrin, médecin chef du Département de médecine de l'Hôpital général juif, s'est vu décerner le prix d'excellence en recherche sur l'hypertension de l'American Heart Association (AHA), commandité par Novartis. Ce prix lui a été remis en septembre 2011 à Orlando, en Floride. Il s'agit du prix le plus prestigieux remis par le Conseil de recherche sur l'hypertension artérielle de l'AHA pour reconnaître les chercheurs dont les travaux ont eu le plus d'impact dans le domaine de l'hypertension et ont contribué à améliorer significativement le traitement et les connaissances en matière d'hypertension artérielle. Chercheur internationalement reconnu, le docteur Schiffrin est également directeur du Centre de prévention cardiovasculaire, titulaire de la Chaire canadienne de recherche sur l'hypertension et sur les maladies vasculaires à l'Institut Lady Davis de recherches médicales ainsi que professeur et vice-président (en recherche) au Département de médecine de l'Université McGill.

FRANCE LÉGARÉ, CHERCHEUSE DE L'ANNÉE EN MÉDECINE FAMILIALE

Le Collège des médecins de famille du Canada a honoré l'automne dernier la docteure France Légaré en lui remettant le Prix du chercheur de l'année en médecine familiale. Ce prix honore un chercheur en médecine familiale qui a joué un rôle clé dans la définition et le développement de concepts importants pour cette discipline. Directrice de l'axe Transfert des connaissances et évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre de recherche du CHUQ de 2005 à 2012, la docteure Légaré est médecin de famille au Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale et au CHUQ. Elle est également professeure titulaire au Département de médecine familiale et de médecine d'urgence de l'Université Laval. Figure de proue depuis plusieurs années par son implication magistrale en recherche clinique en première ligne, elle a obtenu un doctorat en santé des populations à l'Université d'Ottawa en 2005. Cette même année, elle décrocha une bourse de chercheur clinicien du FRSQ pour le programme Professionnels de la santé en soins primaires : de courtiers des connaissances à courtier des décisions. Depuis le 1er juin 2006, elle est titulaire de la Chaire de recherche du Canada en implantation de la prise de décision partagée dans les soins primaires.

DINDIAL RAMOTAR, PROFESSEUR-CHERCHEUR DE L'ANNÉE DU DÉPARTEMENT DE MÉDECINE DE L'UDEM

En décembre dernier, Dindial Ramotar, Ph. D., chercheur senior au Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR), s'est vu décerner le Prix du professeur-chercheur de l'année par le Département de médecine de l'Université de Montréal. Remise pour la deuxième année, cette distinction vise à souligner la contribution exceptionnelle d'un professeur-chercheur à la recherche et au rayonnement du Département. Dindial Ramotar accompagne en ce moment une dizaine d'étudiants à la maîtrise ou au doctorat et stagiaires postdoctoraux, tout en travaillant au Centre de recherche de l'HMR dans l'axe Immunologie-oncologie. Il consacre une bonne partie de ses efforts à l'étude de la réponse cellulaire aux agents anticancéreux. L'analyse du mécanisme par lequel les cellules développent une résistance à la bléomycine, une drogue antitumorale, est l'une de ses voies de recherche. Déjà, pour son travail, il a mérité le Career Scientist Award du National Cancer Institute of Canada. Il est également chercheur-boursier senior du FRQS.

JACQUES PÉPIN, NOMMÉ SCIENTIFIQUE DE L'ANNÉE 2011 RADIO-CANADA

Le dimanche 29 janvier dernier, à l'occasion d'une cérémonie marquée par l'enregistrement de l'émission *Les Années lumière*, le docteur Jacques Pépin de l'Université de Sherbrooke (UdS) a été nommé Scientifique de l'année 2011 Radio-Canada, pour son ouvrage *The origins of AIDS*, publié l'an dernier aux Presses de l'Université de Cambridge. Ce livre est le résultat de sept ans de travail pendant lesquelles le scientifique a pu remonter la piste du VIH en Afrique centrale et, ainsi, mieux connaître l'origine du virus. Professeur titulaire et directeur du Service d'infectiologie de l'UdS, Jacques Pépin n'en était pas à ses premiers contacts avec le sida et avec l'Afrique. Pendant 15 ans, ses travaux de recherche ont été jumelés à des interventions de santé publique visant à réduire la transmission du virus en République centrafricaine, au Ghana et au Togo. Son livre est le résultat d'une énorme enquête sur le terrain ainsi que dans les archives médicales en langue française de l'époque coloniale. Il y démontre comment le premier cas d'infection au VIH s'est produit en Afrique, vraisemblablement lors d'une transmission animale (chimpanzé à humain) – et ce, au début des années 1920, soit bien avant le premier cas déclaré et décrit dans les revues médicales en... 1981.

ERNESTO SCHIFFRIN

FRANCE LÉGARÉ

DINDIAL RAMOTAR

JACQUES PÉPIN

ÉRIC DENEAULT

ÉRIC DENEAULT, LAURÉAT DU CONCOURS « ÇA MÉRITE D'ÊTRE RECONNU » 2011

Au cours du Rendez-vous du savoir 2011, un événement qui avait lieu à Montréal en octobre, des chercheurs de la relève des établissements universitaires québécois ont été honorés dans trois catégories : sciences sociales et humaines, arts et lettres ; sciences naturelles et génie ; santé. Dans la catégorie santé, c'est Éric Deneault, M. Sc., qui a mérité cet honneur. Étudiant au doctorat en biologie moléculaire à l'Institut de recherche en immunologie et cancérologie (IRIC) de l'Université de Montréal, M. Deneault s'intéresse à l'expansion de cellules souches *in vitro*. L'amplification des cellules souches provenant de la moelle osseuse et du sang du cordon ombilical non seulement permettra d'améliorer l'efficacité des transplantations de moelle osseuse, mais facilitera également le recours à la greffe, tout en étant source d'espoir pour les patients atteints de leucémie. Terminant son doctorat sous peu, il compte poursuivre sa carrière en recherche en effectuant un stage postdoctoral à l'Université Harvard de Boston.

Le docteur Pavel Hamet, O.Q., M.D., Ph. D., professeur titulaire à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal, était le président du jury. Cette deuxième édition des Rendez-vous du savoir s'inscrit dans la foulée des actions entreprises par des leaders québécois pour faire valoir l'importance du savoir pour l'économie du Québec. Huit partenaires se sont unis pour offrir la programmation 2011 : le Palais des congrès de Montréal, la Chambre de commerce du Montréal métropolitain, la Conférence des recteurs et des principaux des universités du Québec, la Conférence régionale des élus de Montréal, Montréal International, la Ville de Montréal, ainsi que deux nouveaux partenaires : Tourisme Montréal et le Conseil des relations internationales de Montréal. L'événement s'est tenu notamment grâce à la participation du Mouvement Desjardins à titre de commanditaire présentateur et de Bell à titre de commanditaire en association.

Le FRQS à l'écoute !

communications.sante@frq.gouv.qc.ca

Vous déménagez ?

500, rue Sherbrooke Ouest, bureau 800
Montréal (Québec) H3A 3C6

C communications.sante@frq.gouv.qc.ca
T 514 873-2114
F 514 873-8768

Les découvertes de 2011 choisies par *Québec Science*

Des 10 découvertes retenues par le jury du magazine *Québec Science* en 2011, huit sont liées au domaine de la santé. Découvrez ici leurs auteurs ainsi qu'une brève description de leurs travaux.

UNE ÉLECTRODE À LA FOIS OPTIQUE ET ÉLECTRIQUE OUVRE DE NOUVEAUX HORIZONS EN NEUROPHYSIOLOGIE DU CERVEAU

Trois chercheurs – **Yves de Koninck,** Ph. D., du Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard et titulaire d'une bourse de chercheur national du FRQS, **Réal Vallée,** Ph. D., directeur du Centre d'optique, photonique et laser de l'Université Laval, et **Yoan LeChasseur,** Ph. D., ancien doctorant au même laboratoire – ont mis au point l'« optrode », une électrode combinant l'optique et l'électrique. Le principe? Utiliser la lumière, via une fibre optique « mariée » à une pipette, afin d'activer ou d'inhiber des mécanismes moléculaires à l'intérieur des neurones. Pour un chercheur comme Yves de Koninck, spécialiste de la douleur chronique, un tel outil rendra possible l'étude *in situ* des différents impacts d'une molécule médicamenteuse.

GUIDAGE PAR IRM DE NANOPARTICULES MÉTALLIQUES COENCAPSULÉES

Première mondiale! **Sylvain Martel,** Ph. D., directeur du Laboratoire de nanorobotique de l'École polytechnique de Montréal, appuyé par **Pierre Pouponneau,** Ph. D., et **Jean-Christophe Leroux,** Ph. D., biochimiste à l'Université de Montréal, sont parvenus à contrôler un « nanorobot » se déplaçant au sein d'un organisme vivant. Leur exploit consistait à diriger, à l'intérieur d'un modèle animal, de minuscules billes médicamenteuses jusqu'au centre d'une tumeur en passant par le circuit sanguin. Ils ont utilisé pour ce faire un équipement d'imagerie par résonance magnétique qui agissait sur les billes à la façon d'un aimant. Conçues pour incorporer une substance médicamenteuse, ces billes appelées TMMC (pour Therapeutic Magnetic MicroCarriers, ou micro-transporteurs magnétiques thérapeutiques) représentent l'un des modes d'administration médicamenteux les plus prometteurs dans la lutte contre le cancer.

LES MODIFICATIONS CÉRÉBRALES ENGENDRÉES PAR LA DOULEUR SONT RÉVERSIBLES

Rattachée au Alan Edwards Centre for Research on Pain, un lieu entièrement dédié à l'étude de la douleur, la professeure **Laura Stone,** Ph. D., est allée de découverte en découverte ces dernières années. De concert avec le Pr David Seminowicz, Ph. D., un ancien collègue de McGill qui travaille maintenant à l'Université du Maryland, la chercheuse en est arrivée à mieux comprendre comment des douleurs lombaires chroniques pouvaient aller jusqu'à abîmer le... cerveau. Explication: la souffrance au dos finit par être tellement envahissante qu'elle accroît l'activité cérébrale du patient dans certaines régions, au point d'amincir (*sic*) la matière grise. Bonne nouvelle, toutefois: les scientifiques ont également pu constater, grâce à l'imagerie par résonance magnétique, que les modifications cérébrales engendrées par la douleur disparaissaient entièrement si celle-ci était efficacement contrôlée.

LAURA STONE

RÉAL VALLÉE

YOAN LECHASSEUR

YVES DE KONINCK

PIERRE POUPONNEAU

JEAN-CHRISTOPHE LEROUX

SYLVAIN MARTEL

UN TEST DIAGNOSTIQUE POUR LA MALADIE D'ALZHEIMER

Vassilios Papadopoulos, D. Pharm., Ph. D., directeur de l'Institut de recherche du CUSM, a piqué l'intérêt de la communauté scientifique en annonçant l'an dernier, dans un numéro du *Journal of Alzheimer's Disease*, avoir mis au point un test sanguin, simple et peu onéreux, pouvant aider à poser un diagnostic précoce de ce type de démence. Tablant sur le fait (connu depuis les années 1980) que le cerveau produit une hormone appelée DHEA et que la variance de cette substance pourrait être liée à l'Alzheimer, ce pharmacien de formation, spécialiste des hormones stéroïdiennes, a eu la bonne idée de se demander quelle était la molécule « précurseure » de cette DHEA cérébrale. Étant acquis que cette dernière est le produit d'une réaction chimique dite d'oxydation, la molécule précurseure devrait vraisemblablement se trouver dans le sang du patient. Sa diminution apparaîtrait alors comme un signal pouvant annoncer l'amorce de la maladie. Les recherches du professeur Papadopoulos avancent à grands pas et l'identité de la molécule précurseure devrait être connue d'ici peu.

PHILIPPE AWADALLA

YOUSSEF IDAGHDOUR

MARYSE F. BOUCHARD

VASSILIOS PAPADOPOULOS

PAUL MARTINEAU

LE TAUX DE MUTATION DE L'ADN HUMAIN EST BEAUCOUP PLUS LENT QU'ON NE LE CROYAIT

Philippe Awadalla, Ph. D. (chercheur-boursier junior 1 du FRQS), et **Youssef Idaghdour,** Ph. D., qui travaillent au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, ont découvert que les mutations génétiques, qui sont le moteur même de l'évolution, surviennent en quantité plus limitée que prévu d'une génération à une autre. Les chercheurs ont pu comparer pour la première fois les génomes complets de deux familles et n'ont dénombré qu'une quarantaine de différences génétiques entre parents et enfants, alors qu'ils appréhendaient en observer une bonne centaine. Gardons-nous pour autant d'en conclure que l'évolution de l'espèce est plutôt « lente », du moins jusqu'à ce qu'un nombre satisfaisant de familles ait été étudié.

L'EXPOSITION PRÉNATALE AUX PESTICIDES EST ASSOCIÉE À UN QI INFÉRIEUR CHEZ LES ENFANTS

Maryse F. Bouchard, Ph. D., professeure adjointe au Département de santé environnementale et santé au travail de l'Université de Montréal, a démontré au cours d'une étude que le développement intellectuel des enfants était affecté par l'exposition aux pesticides durant la grossesse: sept points séparent en effet les enfants les plus exposés de ceux qui le sont moins. Pour ce faire, la scientifique s'est penchée sur les organophosphorés, des produits antiparasitaires d'usage très courant; le céleri, la laitue, la pomme et la pêche se retrouvent parmi les aliments qui en contiennent le plus. Maryse Bouchard a effectué cette recherche dans le cadre de son travail postdoctoral à UC Berkeley. Les enfants participants étaient originaires de la vallée de Salinas, une région rurale de Californie. Leurs mères étaient pour la plupart des travailleuses agricoles.

UNE VIS POREUSE POUR RÉPARER LES OS

En collaboration avec **Louis-Philippe Lefebvre,** agent de recherche au Conseil national de recherches du Canada à Boucherville, les chirurgiens orthopédiques **Edward Harvey,** M.D., et **Paul Martineau,** M.D., du CUSM, ont apporté une contribution fort originale à la médecine des fractures. Ils ont conçu une vis en mousse de titane pouvant servir à la guérison d'os miniatures, tel le scaphoïde, un élément osseux situé tout en bas du pouce. Le prototype fait à peine quel-

ques millimètres de diamètre. Il est en outre doté de trous de l'ordre du micron, permettant aux ostéoblastes (les cellules responsables de la synthèse des os) de coloniser l'implant. Désormais, la vis de métal, que l'on utilise encore à tout crin, n'a qu'à bien se tenir!

UN IMPORTANT MÉCANISME IMMUNITAIRE DÉMASQUÉ

Cinq chercheurs – **Sylvain Moineau,** Ph. D., professeur au Département de biochimie, microbiologie et bio-informatique de l'Université Laval, **Josiane Garneau,** professionnelle de recherche, **Marie-Ève Dupuis,** étudiante à la maîtrise, de même que les postdoctorants **Manuela Villion** et **Alfonso Magadan** – ont percé l'un des secrets du fonctionnement d'un important mécanisme immunitaire permettant aux bactéries de se défendre contre les attaques des virus. Au cours du processus d'infection, celles-ci dérobent un morceau d'ADN à leur attaquant (le virus), pour l'intégrer à leur propre génome. Or, lors d'une deuxième agression, la bactérie est en mesure de reconnaître cette séquence génétique et de tuer le virus. Les bactéries auraient-elles ainsi trouvé le moyen de se vacciner contre les virus? En quelque sorte! Cette découverte est significative, car elle pourrait aider à vacciner des bactéries contre l'acquisition de résistances aux antibiotiques.

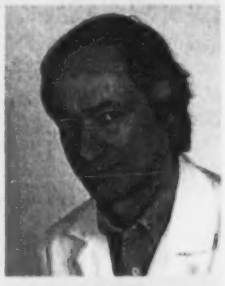
L'ÉQUIPE DE SYLVAIN MOINEAU
De gauche à droite : Sylvain Moineau, Josiane Garneau, Marie-Ève Dupuis, Manuela Villion, Alfonso Magadan.

Lauréats *La Presse*/Radio-Canada

Chaque semaine, le quotidien *La Presse* et Radio-Canada rendent hommage à une personnalité qui s'est distinguée.

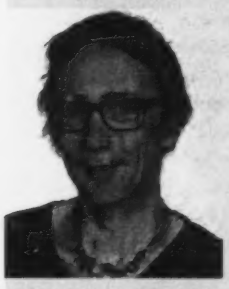
MARTIN JUNEAU

Le cardiologue Martin Juneau est chercheur et directeur de la prévention à l'Institut de cardiologie de Montréal. Sous son leadership, l'institution montréalaise a été le premier hôpital canadien reconnu par l'Organisation mondiale de la santé comme hôpital promoteur de la santé. Pour ce fait hors du commun, et pour l'ensemble d'une carrière déjà remarquable, le docteur Juneau se voit décerner le prix Personnalité de la semaine *La Presse*/Radio-Canada. Les travaux de ce spécialiste portent sur deux axes principaux : les applications de l'exercice en cardiologie et les liens entre l'alimentation et les maladies cardiovasculaires. De 2000 à 2005, il a été gouverneur pour le Québec de l'American College of Cardiology et, de 1994 à 1997, président du jury de l'examen de spécialité en cardiologie du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada. En recherche, le docteur Juneau a reçu en 2003 le prix Robert Beamish de la Société canadienne de cardiologie. Ce prix est décerné annuellement à l'auteur de l'article scientifique qui a eu le plus d'impact sur la pratique de la cardiologie au Canada. Actuellement, en plus d'agir à titre de professeur agrégé de clinique à la Faculté de médecine de l'UdeM, il est directeur du Centre de médecine préventive et d'activité physique, communément appelé « Centre ÉPIC ».



MARTIN JUNEAU

VLADIMIR TITORENKO



ANNE-LAURE LAPEYRAQUE

L'ÉQUIPE DE VLADIMIR TITORENKO

Un composé naturel déjà présent dans le corps permettrait d'interrompre la progression d'une tumeur? C'est la découverte étonnante que vient de faire une équipe de chercheurs de l'Université Concordia, de l'Université de la Saskatchewan, de l'Institut de recherches médicales Lady Davis de l'Hôpital général juif de Montréal et de l'Université McGill. L'ensemble est dirigé par le docteur Vladimir Titorenko de Concordia. Pour souligner cette percée importante dans la lutte contre le cancer, *La Presse* et Radio-Canada ont décerné au professeur Titorenko et à son équipe le titre de Personnalités de la semaine (13 janvier 2012). Vladimir Titorenko est titulaire de la chaire de recherche de l'Université Concordia en génomique, biologie cellulaire et vieillissement. L'objet de la découverte, l'acide lithocholique, est produit naturellement par le foie. Il détruit plusieurs types de cellules cancéreuses, telles celles de certaines tumeurs cérébrales et du cancer du sein. L'intérêt de cette avancée tient au fait que, contrairement à la chimiothérapie – qui détruit toutes les cellules, qu'elles soient anarchiques ou non –, l'acide lithocholique ne s'attaque qu'à celles qui sont cancéreuses. La découverte du professeur Titorenko et de son équipe a déjà été rapportée dans plusieurs publications scientifiques.

ANNE-LAURE LAPEYRAQUE

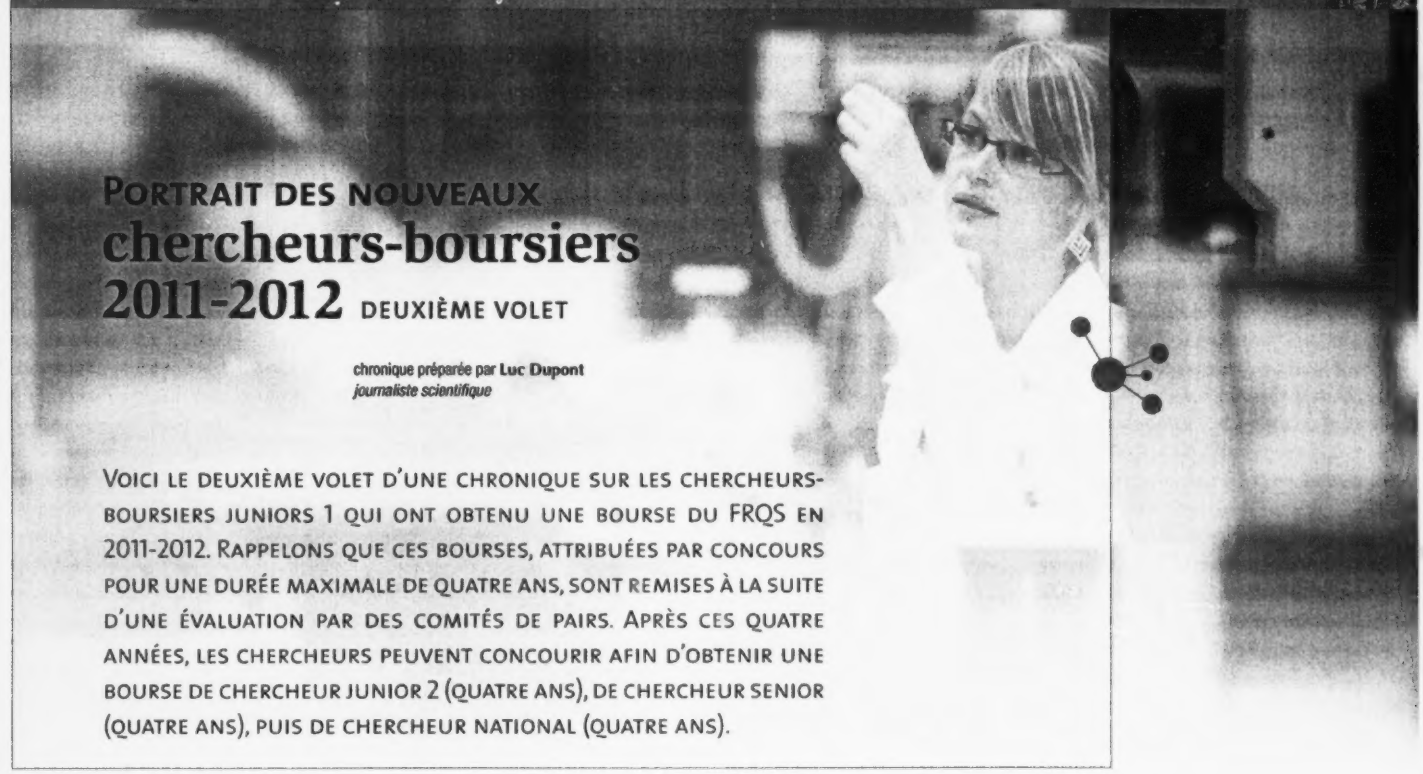
La docteure Anne-Laure Lapeyraque a découvert une nouvelle application pour un médicament contre la bactérie mortelle *E. coli*, sauvant au passage la vie d'une jeune patiente. L'amélioration observée chez cette fillette, mais aussi chez deux autres malades, a été à ce point spectaculaire que l'événement a fait l'objet d'une publication dans la revue *The New England Journal of Medicine*. Pour souligner cette découverte, *La Presse* et Radio-Canada lui ont décerné au début de l'année 2012 le titre de Personnalité de la semaine. Anne-Laure Lapeyraque est néphrologue au Département de pédiatrie du CHU Sainte-Justine, chercheuse associée au centre de recherche du même hôpital et professeure adjointe de clinique à l'Université de Montréal. Au cours d'une fin de semaine, une enfant de trois ans atteinte de la « maladie du hamburger » lui avait été confiée. Son état s'aggravait d'heure en heure et l'équipe de médecins n'arrivait pas à le stabiliser. La raison principale : il n'y a aucun traitement curatif pour le syndrome hémolytique et urémique, une complication grave de certaines infections à l'*E. coli*. En désespoir de cause, la médecin a décidé de procéder à un traitement expérimental : administrer à l'enfant de l'éculizumab, un produit habituellement prescrit pour le traitement d'une autre maladie dont le mécanisme rejoint en certains points celui de la « maladie du hamburger ». La petite patiente a rapidement repris du mieux et s'en est sortie. Depuis, cette nouvelle application a sauvé de nombreuses vies à travers le monde.

L'ÉQUIPE DE LYNE DESNOYERS

Le 22 janvier dernier, lors du gala télévisé *La Presse* /Radio-Canada, durant lequel ont été choisies non pas les Personnalités de la semaine, mais les Personnalités de l'année 2011, la docteure Lyne Desnoyers et l'équipe de médecins ORL du CHUM ont mérité les grands honneurs dans la catégorie Sciences. La docteure Desnoyers est oto-rhino-laryngologiste, chirurgienne cervicofaciale au CHUM et professeure adjointe de clinique. Ce prix, elle et son équipe le doivent aux multiples énergies investies dans la création de la Chaire de recherche en oncologie docteur Azar-Angélil, qui a commencé ses activités le 16 août dernier. Cette chaire a pour but l'amélioration des traitements souvent dévastateurs utilisés pour combattre les cancers ORL. Actuellement en stage de perfectionnement à Pittsburgh, le docteur Apostolos Christopoulos deviendra le titulaire de cette chaire. Elle porte le nom du chef du service d'ORL du CHUM, le docteur Antoine Azar, qui s'est éteint en mai 2010, et celui de l'impresario René Angélil, ancien patient du docteur Azar et de la docteure Desnoyers.

L'ÉQUIPE DE LYNE DESNOYERS

De gauche à droite : Dr Félix Nguyen, Dr Louis Guertin, Dr Denis Soulières, Dre Lyne Desnoyers, Dr Christian Ahmarani, Dr Tarek Ayad et Dr Apostolos Christopoulos, titulaire.



PORTRAIT DES NOUVEAUX chercheurs-boursiers 2011-2012 DEUXIÈME VOLET

chronique préparée par **Luc Dupont**
journaliste scientifique

VOICI LE DEUXIÈME VOLET D'UNE CHRONIQUE SUR LES CHERCHEURS-BOURSIERS JUNIORS 1 QUI ONT OBTENU UNE BOURSE DU FRQS EN 2011-2012. RAPPELONS QUE CES BOURSES, ATTRIBUÉES PAR CONCOURS POUR UNE DURÉE MAXIMALE DE QUATRE ANS, SONT REMISES À LA SUITE D'UNE ÉVALUATION PAR DES COMITÉS DE PAIRS. APRÈS CES QUATRE ANNÉES, LES CHERCHEURS PEUVENT CONCOURIR AFIN D'OBTENIR UNE BOURSE DE CHERCHEUR JUNIOR 2 (QUATRE ANS), DE CHERCHEUR SENIOR (QUATRE ANS), PUIS DE CHERCHEUR NATIONAL (QUATRE ANS).

LUIS BRUNO BARREIRO

Facteurs génétiques et susceptibilité aux maladies infectieuses

La science médicale, conjuguée aux campagnes sanitaires, a eu raison des grandes épidémies d'antan. Malgré cela, les maladies infectieuses sont toujours responsables de 15 millions de décès par année à travers le monde. Le projet Génome humain, lancé il y a une dizaine d'années, est susceptible de contribuer à l'amélioration de cette situation. Ainsi, l'importance majeure des facteurs génétiques de l'hôte dans la susceptibilité aux maladies infectieuses est maintenant bien démontrée. Cependant, il reste beaucoup de travail à faire pour reconnaître les polymorphismes génétiques qui contribuent aux variations dans la susceptibilité interindividuelle aux maladies infectieuses.

Dans son programme de recherche, Luis Bruno Barreiro propose d'utiliser une combinaison d'approches évolutives, génomiques et statistiques dans le but d'identifier des gènes impliqués dans la réponse immunitaire qui contribuent à la variabilité interindividuelle de cette susceptibilité. Il souhaite cataloguer ce que l'on appelle, en génétique, des eQTL (expression quantitative trait loci), c'est-à-dire des variants génétiques associés à la variation de l'expression de certains gènes. Le chercheur s'intéressera plus particulièrement à la réponse immunitaire des macrophages infectés par différents agents bactériens. Parmi les eQTL immunologiques cartographiés, il identifiera des régions génomiques présentant des signatures moléculaires de sélection naturelle. Son but est de mettre en évidence les variants les plus importants dans la variation de la susceptibilité aux maladies infectieuses.

Ce travail permettra non seulement d'expliquer les mécanismes à la base des différences interindividuelles dans la susceptibilité aux infections, mais également de déterminer à quel point les variations phénotypiques ont été modulées par la sélection naturelle.

© Stephanie Dedais

LUIS BRUNO BARREIRO
Chercheur-boursier junior 1
Ph. D. (génome et protéines), 2008
Centre de recherche
CHU Sainte-Justine
T 514 345-4931, poste 3282
lbbarreiro@gmail.com

MARCELO BERLIM
Chercheur-boursier clinicien junior 1
M. Sc. (psychiatrie), 2005
M. D. (médecine), 2002
Centre de recherche
Institut universitaire de santé mentale Douglas
T 514 761-6131, poste 3301
C marcelo.berlim@mcgill.ca

MARCELO BERLIM

Trouble dépressif résistant au traitement : bases cliniques et neurobiologiques

Les travaux du docteur Marcelo Berlim visent à mieux comprendre les mécanismes d'action neurobiologiques de même que l'utilité clinique de nouvelles approches de stimulation cérébrale (appelée aussi neuromodulation) dans le trouble dépressif résistant au traitement (TD-RT). Le chercheur veut notamment concentrer ses efforts sur les technologies suivantes : la stimulation magnétique transcrânienne répétitive standard (SMTr), de même qu'une nouvelle forme de SMTr, appelée SMT profonde (SMTP), le tout en combinaison avec l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

En vue d'atteindre ses objectifs, le docteur Berlim se propose de mettre de l'avant deux études successives. La première consiste en un essai randomisé d'une durée d'un an où il examinera, chez des patients, si l'activité neuronale dans des zones spécifiques peut constituer une sorte de marqueur capable d'aider les chercheurs à prédire une amélioration clinique après des séances de SMTr et de SMTP. Dans la seconde étude – un essai randomisé contrôlé d'une durée de trois ans –, il s'appliquera à valider les prédicteurs neuronaux relevés lors de la première étude. Il explorera ensuite les corrélats longitudinaux de l'amélioration clinique (après des séances de SMTr et SMTP), cette amélioration étant elle-même évaluée par des séances d'IRMf pré- et post-neuromodulation.

Pour ce faire, le chercheur travaillera à l'intérieur de deux unités de recherche de l'Institut universitaire de santé mentale Douglas : le Programme de neuromodulation ainsi que celui des troubles dépressifs.

ÉRIC BOILARD
Chercheur-boursier junior 1
Ph. D. (microbiologie-immunologie), 2003
CHUQ - Centre hospitalier de l'Université Laval
T 418 525-4444, poste 46175
C eric.boilard@crchuq.ulaval.ca

ÉRIC BOILARD

Arthrite rhumatoïde et plaquettes sanguines

Jusqu'à récemment, on ne connaissait pas de rôles délétères aux plaquettes sanguines. Elles étaient traditionnellement associées à leur capacité de contrer les pertes de sang dans des cas de blessures ainsi qu'à leur fonction de coagulation. Or, de plus en plus d'études démontrent maintenant que les plaquettes peuvent aussi contribuer à des pathologies inflammatoires, et cela par la production de diverses substances : médiateurs lipidiques, cytokine inflammatoire IL-1, métalloprotéinases, P-sélectine, etc.

Récemment, Éric Boilard et son équipe ont montré qu'on trouvait à de fortes concentrations des microparticules de plaquettes – petites vésicules d'à peine 0,2 µm de diamètre libérées par les plaquettes activées – dans les liquides synoviaux des patients atteints d'arthrite. De là, le chercheur souhaite élucider les mécanismes par lesquels les plaquettes et microparticules infiltrent le tissu synovial. De plus, il veut vérifier s'il existe des mécanismes suivant lesquels les plaquettes et microparticules pourraient induire le développement de l'arthrite inflammatoire.

Grâce à ses travaux antérieurs, le chercheur est bien au fait que les plaquettes expriment la machinerie nécessaire à la production de médiateurs inflammatoires lipidiques, y compris les phospholipases A2 (PLA2). Il sait également que les microparticules possèdent des molécules de surface et des lipides particuliers rendant possible leur hydrolyse – et la libération de leur contenu pro-inflammatoire – par certaines PLA2. Des PLA2 sont en effet sécrétées (sPLA2) et trouvées en fortes concentrations à l'intérieur des liquides synoviaux. Dans le projet actuel, Éric Boilard emploie des souris transgéniques déficientes en sPLA2 et compte de plus déterminer l'efficacité d'une approche pharmacologique ciblant spécifiquement la sPLA2 (de groupe IIA), dans un modèle murin. De là, il s'appliquera à corroborer les résultats obtenus en étudiant *in vitro* des tissus et liquides synoviaux provenant de patients arthritiques.

Ces travaux mèneront à la mise lumière de cibles thérapeutiques potentielles dans l'arthrite, lesquelles permettront de bloquer l'entrée des microparticules dans le tissu synovial ou d'inhiber la libération du contenu inflammatoire des microparticules.

PATRICIA BOURGAULT

Douleurs chroniques : reconnaissance, détection et intervention interdisciplinaire

Bien qu'elle soit associée à de nombreux désordres fonctionnels et puisse même devenir une maladie en soi, la douleur chronique (DC) est peu considérée par les soignants. Pour pallier cette situation, Patricia Bourgault a mis sur pied un programme de recherche sur la gestion de la DC qui repose sur trois bases : sa reconnaissance, sa détection et le développement et l'implantation d'interventions interdisciplinaires.

À travers ses nombreuses observations cliniques, la chercheuse a tenté de comprendre pourquoi certains professionnels ne s'appliquaient pas à soulager la douleur de leurs patients, malgré leur connaissance des stratégies existantes. De là émerge le premier volet de ses travaux actuels : l'exploration de certaines caractéristiques des professionnels de la santé, telles l'empathie, la détresse et les connaissances susceptibles d'interférer avec une gestion optimale de la douleur.

Son deuxième volet a trait à la détection de la douleur chez des patients sous sédation séjournant aux soins intensifs, en vue d'en prévenir la chronicisation. Bien qu'il existe des échelles comportementales pour reconnaître cette douleur, celle-ci demeure peu évaluée. La chercheuse se propose donc de compléménter ces échelles avec une mesure objective non invasive appelée « indice bispectral » et d'évaluer la validité de cette dernière. Aussi, comme il est reconnu qu'un déficit des contrôles endogènes de la douleur est associé à la fibromyalgie, la chercheuse a choisi ce terrain pour évaluer l'utilité d'un test simple : l'utilisation d'un garrot et d'un algomètre comme outils de détection de ce déficit.

Son troisième volet est axé sur l'intervention interdisciplinaire, alliée à une vision systémique du patient mettant de l'avant l'« *empowerment* », le tout faisant de la personne souffrante une partenaire active dans l'autogestion de ses symptômes. L'implantation du programme PASSAGE (Programme d'Apprentissage de StratégieS d'AutoGestion Efficaces) pour la fibromyalgie et la lombalgie – et son raffinement – à l'intérieur de 20 centres de réadaptation sera au cœur de cette importante portion de ses travaux.

SIMONA MARIA BRAMBATI

Distinguer la maladie d'Alzheimer de l'aphasie progressive primaire

Avec une prévalence estimée à 500 000 personnes actuellement au Canada, la maladie d'Alzheimer (MA) est considérée comme un fardeau non seulement humain, mais aussi économique et social. Elle représente la forme de démence la plus répandue – 62 % de tous les cas répertoriés. Il n'empêche que cette condition délétère n'est homogène qu'en apparence. Si les premiers symptômes de la MA consistent généralement en des troubles de la mémoire associés à une atteinte des structures temporales médiales, il est néanmoins accepté aujourd'hui qu'une partie des patients présentent un profil clinique atypique, où les déficits de mémoire sont accompagnés de troubles majeurs du langage. Résultat : cet atypie langagière rend encore plus complexe le diagnostic différentiel de la MA, qui peut un temps se confondre avec d'autres maladies langagières – l'aphasie progressive primaire (APP) est ici l'exemple tout indiqué.

Afin de pallier cette nouvelle difficulté, Simona Maria Brambati a mis en marche une série d'études visant précisément l'identification du profil clinique et anatomique associé aux différents stades de développement des formes atypiques de la MA et de l'APP. Elle souhaite intégrer, dans son approche, deux aspects de la question : l'établissement d'une évaluation neuropsychologique détaillée du patient, comprenant un large volet dédié au langage ; des mesures de l'intégrité anatomique du cerveau de ces personnes, obtenues grâce à différentes techniques de neuro-imagerie.

L'APP est considérée comme une des manifestations cliniques les plus importantes des dégénérescences lobaires fronto-temporales. Or, ce type de dégénérescence représente la deuxième cause de démence la plus fréquente chez les individus âgés de 50 à 65 ans. Il se trouve que l'incidence et la prévalence de l'APP sont très souvent sous-estimées, car les patients qui en sont véritablement atteints sont sous-diagnostiqués. Il apparaît donc primordial de caractériser les déficits du langage permettant de distinguer les deux maladies (MA et APP) afin d'être prêt à mieux intervenir quand une médication efficace deviendra disponible.

PATRICIA BOURGAULT
Chercheuse-boursière clinicienne junior 1
Ph. D. (sciences cliniques, spécialisation sciences infirmières), 2005
École des sciences infirmières
Université de Sherbrooke
Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel du CHUS
819 346-1110, poste 12885
patricia.bourgault@usherbrooke.ca

SIMONA MARIA BRAMBATI
Chercheuse-boursière junior 1
Ph. D. (médecine moléculaire – spécialité neurosciences), 2006
Centre de recherche
Institut universitaire de gériatrie de Montréal
514 340-3540, poste 4147
simonabrambati@gmail.com

ALEXANDRA DE POKOMANDY
Chercheuse-boursière clinicienne junior 1
M. Sc. (épidémiologie), 2009
M. D. (médecine), 2001
Institut de recherche
CUSM - institut thoracique de Montréal
514 934-1934, poste 32367
alexandra.depokomandy@mcgill.ca

ALEXANDRA DE POKOMANDY

Quand le virus du papillome humain rencontre le VIH

La néoplasie intraépithéliale anale (AIN) est causée par le virus du papillome humain. Elle touche la population la plus à risque de contracter un cancer anal, c'est-à-dire les gens infectés par le VIH. Le programme de recherche de la docteure Alexandra de Pokomandy a comme objectif général d'apporter de nouvelles connaissances concernant l'histoire naturelle du VPH anal et des lésions AIN. Il comporte trois projets distincts.

La chercheuse souhaite d'abord développer un modèle prédicteur de lésions AIN de haut grade chez les hommes séropositifs, porteurs du VIH. Ainsi, elle compte utiliser les données de la cohorte HIPVIRG (Human Immudeficiency and Papillomavirus Research Group). Ce faisant, elle produira un score prédicteur de risque à partir de caractéristiques reliées aux habitudes de vie, à l'infection par le VIH et aux infections anales par le VPH, le tout dans un modèle de régression de Cox. L'outil clinique qui en résultera aidera à identifier les hommes à risque plus élevé de lésions AIN de haut grade, et cela dans le but d'optimiser l'utilisation des ressources chez une population plus susceptible de bénéficier du dépistage.

Dans son deuxième projet, la chercheuse veut documenter l'histoire naturelle du VPH anal et des lésions AIN, cette fois chez les femmes séropositives, porteuses du VIH. Pour ce faire, elle compte constituer à Montréal une cohorte de 180 femmes infectées par le VIH, qui seront suivies aux six mois pendant deux ans. Elle espère ainsi mesurer la prévalence et la persistance du VPH anal et des lésions AIN induites par le VPH; elle pourra aussi identifier les facteurs de risque pour les lésions AIN de haut grade chez ces femmes séropositives. Cette étude servira de plus à vérifier la nécessité et la faisabilité du troisième projet de ce programme, une cohorte canadienne sur le VPH anal et les AIN, et ce chez les femmes infectées par le VIH.

Les connaissances acquises dans le cadre de ces projets seront utiles à l'instauration d'un programme de dépistage en la matière.

RICHARD FLEET
Chercheur-boursier clinicien junior 1
M. D. (médecine), 2003
Ph. D. (psychologie), 1994
CHA – Hôtel-Dieu de Lévis
418 835-7121, poste 3173
rfleet@videotron.ca

Bourse en partenariat avec le MSSS (programme de recherche sur la problématique des urgences)

RICHARD FLEET

La médecine d'urgence en milieu rural au Québec et au Canada

La pratique de la médecine rurale présente de nombreux défis, surtout dans des territoires comme les nôtres, aux superficies infinies. Or, les connaissances en ce domaine sont lacunaires. En l'absence d'études rigoureuses sur la question, et afin de mieux répondre aux besoins des 30 % de Canadiens habitant en milieu rural, le docteur Richard Fleet croit qu'il est devenu impératif de cerner cette problématique.

Son programme de recherche comprend deux volets principaux. Il compte d'abord réaliser et publier une revue de la littérature, structurée et à large spectre, sur le sujet. Il amorcera ensuite la plus vaste étude jamais menée sur les urgences en région au Québec.

Ses principaux objectifs sont de: 1) dresser un portrait des unités d'urgence et des services préhospitaliers d'urgence en milieu rural au Québec; 2) évaluer l'utilisation du *Guide de gestion de l'urgence*; 3) décrire les barrières et les éléments facilitateurs de la mise en œuvre des recommandations du guide; 4) évaluer l'impact de la mise en place des recommandations sur les indicateurs de performance et sur la qualité de vie au travail des professionnels; 5) générer un consensus d'experts sur les éléments suivants: une liste des problèmes prioritaires éprouvés par les professionnels de la santé en région rurale, une liste des barrières et des éléments facilitateurs de la mise en œuvre du guide, et enfin, une liste d'interventions qui pourraient offrir des solutions à ces problèmes.

Première initiative d'envergure en ce sens au Québec, la collecte de ces données aidera à bien cerner les facteurs associés à l'accessibilité de ces soins. L'étude permettra en outre de promouvoir et d'implanter le *Guide de gestion de l'urgence au Québec* (2006) et d'établir la province comme chef de file en la matière au Canada. Enfin, les décideurs auront sous la main des données probantes quand viendra le moment d'attribuer les budgets régionaux à la santé.

MARIE-CHANTAL FORTIN

La transplantation rénale : enjeux éthiques

En transplantation rénale, le donneur et le receveur doivent être compatibles sur le plan des groupes sanguins. S'ajoute à cela, du côté du receveur, l'obligation de ne pas avoir d'anticorps qui soient dirigés contre son donneur, c'est-à-dire une incompatibilité immunologique. Or, une étude rétrospective menée récemment dans deux centres de transplantation montréalais a révélé qu'entre 2005 et 2008, 13,4 % des donneurs vivants (DV) potentiels avaient été récusés pour cause d'incompatibilité.

Ces difficultés sont néanmoins surmontables grâce, notamment, aux programmes d'échange (PE) en transplantation rénale. En 2009, la Société canadienne du sang a mis en place un registre de donneurs vivants jumelés par échange de bénéficiaires. Dans les PE, les receveurs du groupe O sont défavorisés, car ils ne peuvent recevoir des organes que de donneurs du groupe O, alors que ces derniers sont des donneurs universels. Une façon de remédier à cette injustice est de proposer à tous les DV du groupe O – qui sont compatibles avec les receveurs n'étant pas du groupe O – de participer aux PE (ce qu'on appelle « *altruistic unbalanced paired kidney exchange* »). Il n'y a cependant à ce jour aucun programme de ce genre ; qui plus est, ce type d'échange soulève de nombreuses questions éthiques.

Le but du programme mis sur pied par la docteure Marie-Chantal Fortin est de décrire les perspectives des acteurs clés concernés par le recrutement de paires compatibles, et de proposer des lignes directrices préliminaires en vue d'outiller en cette matière le milieu de la transplantation. La chercheuse compte utiliser une approche d'éthique empirique où les faits contribuent à l'élaboration de normes. Elle ajoutera à cela une méthodologie qualitative qui lui permettra d'élucider les significations et les croyances que nourrissent à cet égard les acteurs clés. En outre, des entrevues semi-dirigées seront réalisées, notamment avec les professionnels de la transplantation qui siègent à des comités susceptibles d'influencer les politiques et les normes.

ANNE GONZALEZ

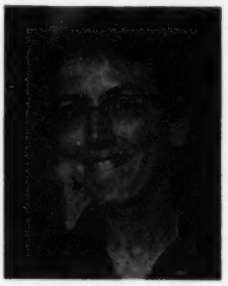
Le cancer du poumon à l'heure des nouvelles techniques d'intervention

La docteure Anne Gonzalez a pour objectif d'évaluer l'impact de nouvelles techniques d'intervention, utilisables aujourd'hui en pneumologie, sur le diagnostic et la mesure de l'état d'avancement du cancer du poumon. Parmi ces techniques, on trouve l'échographie endobronchique, qui facilite l'évaluation du médiastin (le médiastin est ce qui permet d'établir le stade d'avancement du cancer du poumon). Cette étape est essentielle au traitement. La chercheuse vise également à jauger l'efficacité de nouvelles options thérapeutiques disponibles pour la prise en charge des épanchements pleuraux malins (ÉPM), une complication fréquente découlant du cancer pulmonaire. Celui-ci demeure la première cause de décès liée au cancer chez les hommes comme chez les femmes. Il est aussi la cause prédominante des ÉPM.

Le programme de recherche de la docteure Gonzalez comporte plusieurs volets. Dans le cadre du premier volet, elle compte vérifier l'exhaustivité du Fichier des tumeurs (où sont répertoriés les patients diagnostiqués) ; elle souhaite également s'assurer et confirmer que les points saillants de l'investigation subie par chaque patient se retrouvent bel et bien dans les bases de données de la RAMQ. Pour ce faire, elle utilisera les données d'une étude montréalaise cas-témoin rassemblant 1 464 patients ayant reçu un diagnostic histologique et 2 210 témoins. Elle tentera d'identifier le moment où a lieu la première visite du patient chez le spécialiste, celle qui déclenche tout le mécanisme d'investigation.

Le deuxième volet de son étude vise à décrire le parcours d'investigation qu'emprunte le patient une fois diagnostiqué. La chercheuse s'attarde à la période comprise entre 1998 et 2008, soit avant l'introduction au Québec de l'échographie endoscopique. Elle compte examiner tout particulièrement les interventions chirurgicales pratiquées pour le diagnostic ou le « staging » (détermination du stade du cancer), puisque ces opérations peuvent être désormais évitées avec l'échographie endoscopique.

Les résultats obtenus permettront d'avoir l'heure juste quant à la façon dont se déroule l'investigation du cancer du poumon au Québec.



MARIE-CHANTAL FORTIN
Chercheuse-boursière clinicienne junior 1
Ph. D. (sciences biomédicales, option bioéthique), 2008
M. D. (médecine), 1997
Centre de recherche du CHUM
T 514 890-8000, poste 25712
C marie-chantal.fortin@sympatico.ca
Bourse en partenariat avec la Fondation canadienne du rein et la Société canadienne de néphrologie

ANNE GONZALEZ
Chercheuse-boursière clinicienne junior 1
M. Sc. (épidémiologie respiratoire, épidémiologie et biostatistiques), 2009
M. D. (médecine), 1998
CUSM - Institut thoracique de Montréal
T 514 934-1934, poste 32150
C anne.gonzalez@mcgill.ca

NATHALIE JOHNSON
Chercheuse-boursière clinicienne junior 1
Ph. D. (pathologie et médecine de laboratoire), 2010
M. D. (médecine), 1998
Institut Lady Davis de recherches médicales
Hôpital général juif
T 514 340-8207
C nathalie.johnson@mcgill.ca

NATHALIE JOHNSON

Des biomarqueurs pour les lymphomes touchant les jeunes

Qu'ont en commun les cancers suivants : lymphome, lymphome de Burkitt (LB) et lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), outre le fait bien sûr qu'ils appartiennent à la même famille néoplasique ? Ils sont, parmi les différents types de cancers, ceux qui se présentent le plus fréquemment chez les adolescents et les jeunes adultes (AJA). Tellement que les autorités médicales ont fait de cette sous-population et des cancers fréquents qui les atteignent une catégorie unique comprenant des caractéristiques et des défis de traitement vraiment particuliers.

Par « défis », on entend ici deux choses : les stratégies de traitement employées pour traiter les patients pédiatriques cancéreux sont très différentes de celles utilisées avec les patients adultes, ce qui complexifie le travail. S'ajoute à cette difficulté la confusion, encore considérable, entre les formes de lymphomes eux-mêmes. Par exemple, les formes LB et LDGCB peuvent non seulement présenter un substrat morphologiquement similaire, mais également induire une dérégulation des mêmes oncogènes, comme c'est le cas avec c-MYC, un oncogène entraînant une prolifération cellulaire rapide. Le fait que la totalité des LB – mais seulement 40 % des LDGCB – n'expriment pas la protéine BCL2, ajoute un autre élément de confusion. Sur ce plan, une erreur diagnostique peut se révéler critique pour la suite, car les deux formes de lymphome exigent des traitements différents.

Pour la docteure Nathalie Johnson, il serait possible d'améliorer les décisions liées aux traitements des jeunes patients si on arrivait à identifier des biomarqueurs ayant une valeur pronostique spécifique à une des formes de lymphome, celui de Burkitt (LB). Pour y arriver, la chercheuse s'est donné trois objectifs spécifiques : 1) déterminer l'incidence et l'importance clinique de l'expression protéique de MYC et de BCL2 chez les AJA ; 2) examiner l'expression d'autres protéines appartenant à la famille BCL2, et ce dans les deux lymphomes en cause ; 3) définir un profil génétique qui permette de différencier spécifiquement le LB du LDCGB.

FABRICE JOLLANT
Chercheur-boursier clinicien junior 1
Ph. D. (sciences biologiques et chimiques pour la santé), 2007
M. D. (médecine), 2004
Centre de recherche
Institut universitaire de santé mentale Douglas
T 514 761-6131, poste 3301
C fabrice.jollant@mcgill.ca
Bourse en partenariat avec le Réseau québécois de recherche sur le suicide

FABRICE JOLLANT

L'IRM fonctionnelle pour étudier la vulnérabilité suicidaire

Prédire ou prévenir les gestes suicidaires restent un défi de tous les instants pour le monde médical. De plus en plus de chercheurs croient qu'une meilleure connaissance de la physiopathologie du cerveau, à la base de ces comportements complexes, pourrait nous faire progresser grandement.

Les données actuelles, issues de la masse des articles publiés à ce sujet, suggèrent que les conduites suicidaires puissent être abordées – et comprises – selon un modèle médical stress/vulnérabilité. Suivant ce modèle, ce sont les individus les plus vulnérables qui, en présence de facteurs de stress le plus souvent sociaux, deviennent des sujets à risque suicidaire. Dans cette veine, les études de neurobiologie et de génétique ont mis en évidence l'existence de facteurs de vulnérabilité distincts de ceux en cause dans les troubles psychiatriques comorbides (dépression, schizophrénie, etc.). Cette vulnérabilité aux conduites suicidaires est en outre associée à des altérations cognitives et des dysfonctionnements cérébraux.

Avec son programme de recherche, le docteur Fabrice Jollant souhaite améliorer encore la compréhension de cette facette physiopathologique en utilisant l'IRM fonctionnelle. Il compte cerner plus précisément encore les processus cognitifs dysfonctionnels et les régions cérébrales associées. Pour ce faire, le chercheur s'appuiera sur trois grandes altérations neurocognitives : 1) un défaut d'attribution adéquat de valeur personnelle (une grande sensibilité au rejet, par exemple) ; 2) un déficit de régulation efficace de la réponse émotionnelle et cognitive (conduisant à une douleur psychique intense, un sentiment de désespoir et des idées suicidaires) ; 3) une facilitation du passage à l'acte en situation émotionnelle (le tout sous-tendu par un défaut d'inhibition de réponse).

Ces travaux constituent une étape préliminaire nécessaire visant à définir des marqueurs prédictifs et des cibles thérapeutiques pour des études ultérieures.

JÉRÔME LAVOUÉ

Connaître l'exposition aux agents environnementaux

La connaissance des expositions aux agents environnementaux constitue un maillon fondamental de la prévention des maladies, puisqu'elle permet d'identifier des agents dangereux et des populations à risque.

Centrée sur l'évaluation de l'exposition, la programmation de recherche de Jérôme Lavoué et de son équipe s'articule autour de trois projets. Le premier vise à créer un outil de prédiction de l'exposition en milieu de travail. Il s'appuie sur des données accumulées depuis le milieu des années 80 dans le cadre d'études épidémiologiques réalisées à Montréal. Au total, des experts chimistes et hygiénistes du travail ont évalué quelque 30 000 emplois occupés par 7 000 individus tout au long de leur vie active. L'évaluation portait sur près de 300 substances chimiques. L'outil de prédiction en cours de réalisation devrait permettre d'élaborer, pour chacun de ces composés, un portrait des niveaux et des probabilités d'exposition couvrant le spectre complet des activités industrielles. Dès lors, il sera possible d'obtenir une estimation de l'exposition pour toutes les combinaisons de substances, quels que soient la période historique, le métier ou le secteur d'activités donnés.

Le deuxième projet porte sur des mesures de contaminants dans le milieu de travail, mesures qui ont été effectuées depuis les années 80 par le Réseau public québécois de santé au travail. Ce projet vise la création d'une banque de données québécoise de mesures d'exposition professionnelle. Estimées actuellement à un peu moins d'un million de mesures, ces données permettront de caractériser de façon quantitative les niveaux d'exposition ayant eu cours dans les milieux de travail durant ces 30 dernières années.

Le dernier projet est dédié au raffinement d'une méthode d'exploitation – de type méta-analytique – des éléments de littérature ayant trait aux niveaux d'exposition. Il permettra de recréer par simulation les données brutes originales.

À moyen terme, le chercheur et son équipe souhaitent intégrer l'ensemble des sources d'information en un portrait général et historique des expositions professionnelles au Québec.

ÉRIC LÉCUYER

Cancer et localisation des ARN messagers

Parmi la multitude de processus qui se déroulent continuellement à l'intérieur de la cellule, la localisation des ARN messagers (ARNm) joue un rôle-clé en prenant en charge la distribution subcellulaire des protéines. Or, pour mieux comprendre la régulation de la stabilité et la ségrégation du génome, le mécanisme de trafiquage sous-jacent des ARNm constitue une cible parfaite, mais encore assez mal caractérisée. Grosso modo, ce mécanisme est le processus par lequel différents groupes d'ARNm se trouvent localisés en des endroits stratégiques de la cellule, d'où ils peuvent bien contrôler ensuite, à l'interne, la distribution des protéines.

Lors d'une étude génomique récente effectuée chez la drosophile, Éric Lécuyer a démontré que la majorité des ARNm sont localisés dans des patrons qui corrèlent fortement avec la distribution/fonction des protéines qu'elles encodent. Son travail de suivi a alors porté sur la caractérisation d'ARNm qui se trouvent plus spécifiquement en deux lieux, le noyau et l'appareil mitotique, ce qui lui fournit un point de départ pour élucider les mécanismes moléculaires régissant notamment l'intégrité du génome. Tous ces travaux s'accordent avec l'objectif de son programme, qui est de caractériser le rôle fonctionnel de la localisation des ARNm dans la réponse mitotique aux dommages de l'ADN (RMDA) ainsi que dans la division cellulaire.

Selon son hypothèse de travail, la localisation des ARNm serait un nouveau mécanisme de régulation de la RMDA et de la mitose générale. Cette hypothèse provient de résultats préliminaires obtenus par son équipe et démontrant que la rétention nucléaire d'un groupe précis d'ARNm est observable dans des cellules éliminées au cours du développement au moyen d'un processus de mort cellulaire par mitose catastrophique. Or, il se trouve que la rétention nucléaire de ces ARNm empêche leur traduction et permet de bloquer sélectivement l'expression des protéines requises pour la viabilité et la division cellulaire.

Ces travaux sont cruciaux pour comprendre les mécanismes par lesquels les cellules protègent leur génome et assurent la ségrégation fidèle de leurs chromosomes durant la mitose. Ils sont fort importants pour toutes les personnes qui travaillent à l'élucidation des origines profondes du cancer.

JÉRÔME LAVOUÉ
Chercheur-boursier junior 1
Ph. D. (santé publique, option toxicologie de l'environnement), 2006
Centre de recherche du CHUM
514 890-8000, poste 15913
jerome.lavoue@umontreal.ca

ÉRIC LÉCUYER
Chercheur-boursier junior 1
Ph. D. (biologie moléculaire), 2004
Institut de recherches cliniques de Montréal
514 987-5646
eric.lecuyer@ircm.qc.ca

SARAH LIPPÉ
Chercheuse-boursière junior 1
Ph. D. (neuropsychologie), 2006
Centre de recherche
CHU Sainte-Justine
T 514 343-6111, poste 46040
C sarah.lippe@umontreal.ca

SARAH LIPPÉ
Épilepsie et troubles d'apprentissage

Dans la plupart des cas, l'épilepsie chez l'enfant s'accompagne de troubles d'apprentissage. Il importe donc de comprendre les mécanismes qui fondent ces troubles afin de formuler des interventions efficaces le plus précocement possible. C'est l'objectif que s'est fixé Sarah Lippé dans son programme de recherche, qui s'articule autour des deux axes suivants : la compréhension des mécanismes d'apprentissage chez l'enfant normal et ses altérations chez l'enfant épileptique.

Les travaux théoriques existants révèlent que l'apprentissage s'effectue au niveau local (phénomène d'habituation) et au niveau des réseaux neuronaux (connexions hippocampo-corticales). Chez l'adulte, les données pilotes amassées par la chercheuse concordent avec la littérature : ces données suggèrent qu'une diminution locale de l'activité EEG thêta pourrait bien constituer un marqueur cérébral de l'apprentissage. Son hypothèse est que l'efficacité de l'activité locale et sa translation vers l'activité en réseaux fondent le développement des mécanismes d'apprentissage dans le cerveau de l'enfant.

Dans le second axe, la chercheuse étudie les altérations des mécanismes cérébraux de l'apprentissage chez l'enfant épileptique. Plusieurs études dans le domaine indiquent que ce sont les crises qui provoquent les troubles cognitifs. Selon la chercheuse toutefois, des résultats d'études probantes suggèrent plutôt que les troubles cognitifs font partie du phénotype de l'enfant épileptique. Elle souhaite donc ici consacrer ses efforts à étudier les déficiences cognitives chez l'enfant avant même l'apparition de l'épilepsie.

La réussite de son mandat de recherche tient donc à l'identification des enfants à risque de développer une épilepsie. Les jeunes enfants ayant subi une convulsion fébrile constituent un premier groupe d'individus à risque. Les convulsions fébriles sont très fréquentes. Elles surviennent chez 5 à 10 % des enfants de six mois à cinq ans. Chez 39 % de ces derniers, la convulsion est atypique. Or, dans la moitié des cas où l'atypie est présente, une épilepsie – le plus souvent logée dans le lobe temporal – se développe. La chercheuse croit que les troubles cognitifs sont alors liés notamment à des anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles. Pour le prouver, elle évaluera un groupe d'enfants à risque en neuropsychologie, en électrophysiologie et en imagerie structurelle.

CHRISTINE LOIGNON
Chercheuse-boursière junior 1
Ph. D. (santé publique), 2006
Centre de recherche
Hôpital Charles-Lemoyne
T 450 466-5000, poste 2468
C christine.loignon@usherbrooke.ca

CHRISTINE LOIGNON
Médecine, pauvreté et maladies chroniques

Le programme de recherche de Christine Loignon est hors du commun. La chercheuse a entrepris de rapprocher quatre cliniques médicales, deux unités de médecine de famille, deux agences de santé et de services sociaux (ASSS) et deux centres de santé et de services sociaux (CSSS). Son programme implique 60 médecins, 20 résidents, 20 décideurs et 100 patients. L'objectif commun de ce collectif est d'en arriver à une meilleure adéquation des soins de santé primaires pour les personnes atteintes de maladies chroniques et vivant en situation de pauvreté.

La recherche est canalisée à l'intérieur de quatre projets complémentaires qui sont décrits ici succinctement :

Le projet 1 porte le titre *Interactions de soins médecins-patients et pauvreté*. Il s'agit d'une étude de cas multiples (36 entrevues semi-dirigées), de type ethnographique, se déroulant au sein de quatre cliniques médicales situées en milieu de pauvreté. Le but des chercheurs est de comprendre les facteurs qui contribuent à des interactions de soins positives entre les médecins et leurs patients vivant en situation de pauvreté.

Intitulé *La compétence sociale des médecins*, le projet 2 s'adresse aux médecins du groupe qui pratiquent en milieu de pauvreté. Il vise à identifier chez ces praticiens les connaissances, habiletés et dispositions qui facilitent leur travail dans un tel contexte.

Le projet 3, *ÉQUIsanTÉ*, est une recherche participative appliquée au milieu clinique et qui adopte une démarche intégrée de transfert des connaissances. Avec la méthode « photo voice », ce projet vise à établir un dialogue entre les professionnels de la santé et les personnes en situation de pauvreté.

Enfin, le projet 4 est peut-être en soi le plus original. Il vise à évaluer l'impact d'un stage international au Mali sur le parcours professionnel de médecins travaillant en soins de santé primaires, et ce quant à leurs aptitudes à soigner les personnes vulnérables. Ce projet combine plusieurs méthodes de collecte de données : observations, journaux de bord, questionnaires, entrevues individuelles et groupes de discussion.

MARY ELLEN MACDONALD

Améliorer la santé des autochtones en milieu urbain

En 2006, plus de la moitié de la population autochtone du Canada vivait en région urbaine, entre autres à Montréal. Pourtant, on en sait bien peu sur la santé de ces populations. Mary Ellen Macdonald – qui a mis sur pied ce programme – croit même, à la lumière de ses recherches antérieures, que les services de santé offerts à ce groupe de personnes comportent des lacunes majeures et notamment de la discrimination. Résultat : bon nombre d'autochtones en seraient venus à éviter les contacts avec le système de santé.

L'objectif principal de cette étude est donc d'en arriver à comprendre la façon dont les autochtones de Montréal utilisent les services de santé actuels et, de là, d'identifier les changements qu'il serait nécessaire d'entreprendre pour accroître la prestation des services à leur endroit. Après un examen de la documentation concernant l'état de santé des populations urbaines et autochtones du Canada – voire, au passage, un « recensement » d'ouvrages manquants –, la chercheuse mènera une étude empirique. Elle utilisera pour ce faire la cartographie sociale, en vue de recueillir des données touchant les comportements propres à favoriser une meilleure prestation de soins. Les chercheurs entendent même suivre certains individus en particulier dans leur quête de soins, de matière à bien internaliser leurs pratiques et leurs préoccupations. La chercheuse et son équipe ont même établi, depuis cinq ans, un partenariat avec un organisme communautaire, le Centre d'amitié autochtone de Montréal. Un transfert de connaissances du côté des facultés de médecine et de médecine dentaire de l'Université McGill est également envisagé.

En 2009, l'Association des facultés de médecine du Canada (AFMC) a reconnu le besoin de former les professionnels de la santé en matière de cultures non seulement amérindiennes, mais aussi inuites et métisses, pour tout ce qui concerne la façon dont les soins peuvent leur être offert.

GAÉTAN MAYER

Athérosclérose : mieux comprendre le mécanisme d'action du gène PCSK9

L'athérosclérose est aujourd'hui considérée comme la cause majeure des maladies cardiovasculaires (MCV). Cette condition se développe plus rapidement lorsque l'individu s'expose à une concentration sanguine élevée de cholestérol se présentant sous forme de lipoprotéines de faible densité (LDLc). La découverte récente de PCSK9, le troisième gène responsable de l'hypercholestérolémie familiale, a changé la compréhension de la régulation du LDLc plasmatique, ouvrant ainsi de nouvelles voies pour la recherche et le traitement des MCV.

On sait, par exemple, que PCSK9 interagit avec le récepteur du LDL (LDLR) et induit sa dégradation, ce qui cause une élévation des niveaux de LDLc. De plus, il a été montré que le traitement aux statines – la classe de médicaments la plus utilisée pour diminuer le LDLc – augmente non seulement l'expression du LDLR, mais aussi celle de PCSK9. L'inhibition de ce gène représente ainsi une cible majeure pour la création d'un nouveau médicament parce qu'en élevant encore plus le niveau de LDLR, elle aurait comme conséquence d'augmenter l'effet des statines.

Avant d'en arriver là, il faut cependant approfondir les connaissances du mécanisme par lequel PCSK9 induit la dégradation du LDLR. L'hypothèse de travail de Gaétan Mayer et de son équipe est qu'il existe des protéines qui modulent l'activité de PCSK9. L'objectif principal du chercheur est donc de caractériser ces protéines qui régulent PCSK9 au niveau du gène et de sa protéine, en utilisant des approches de pointe en biologie cellulaire et moléculaire. Ces études devraient apporter des clarifications importantes sur le mécanisme d'action du gène et déterminer de nouvelles cibles thérapeutiques capables d'augmenter le niveau de LDLR hépatique et de diminuer celui de LDLc sanguin.

MARY ELLEN MACDONALD
Chercheuse-boursière junior 1
Ph. D. (anthropologie médicale, études sociales et médecine), 2003
Unité de santé bucco-dentaire et société
Faculté de médecine dentaire
Université McGill
514 398-7203, poste 089405
mary.macdonald@mcgill.ca

GAÉTAN MAYER
Chercheur-boursier junior 1
Ph. D. (biologie cellulaire), 2005
Centre de recherche
Institut de cardiologie de Montréal
514 376-3330, poste 2664
gaetan.mayer@icm-mhi.org

VALÉRIE MONGRAIN
Chercheuse-boursière junior 1
Ph. D. (sciences neurologiques), 2007
Centre de recherche
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
T 514 338-2222, poste 3323
E valerie.mongrain@umontreal.ca

VALÉRIE MONGRAIN
Sommeil : le rôle des molécules d'adhésion synaptique

Les spécialistes notent que le manque de sommeil chronique est en pleine recrudescence. Pour s'en convaincre, on n'a qu'à penser au travail de nuit ou au stress de la vie moderne générateur d'insomnie. Les effets néfastes de cette situation sur la santé mentale, l'apprentissage ou la cognition sont assez bien connus ; en retour, on connaît mal leurs mécanismes sous-jacents. La piste explorée par Valérie Mongrain touche à la notion d'homéostasie du sommeil, un équilibre impliquant la durée de l'éveil et l'intensité du sommeil.

Étudiée grâce à des marqueurs électroencéphalographiques (EEG) et moléculaires, l'homéostasie du sommeil serait engendrée par une modulation des propriétés de communication des synapses. Les recherches indiquent que des changements dans la transmission glutanamergique impliquant les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) – principale transmission excitatrice du cerveau – sous-tendraient le besoin de dormir. Dans cet ordre d'idée, une diminution de la fonction des NMDAR avec l'éveil (celui dû, par exemple, à l'insomnie) serait à l'origine des conséquences délétères du manque de sommeil. De là, la chercheuse émet l'hypothèse qu'une hausse graduelle de la fonction des NMDAR durant le sommeil permettrait une récupération des fonctions cognitives et mnésiques, tout en diminuant l'intensité du sommeil et en favorisant l'atteinte d'un état favorisant un éveil de qualité.

Pour ce faire, Valérie Mongrain doit se tourner vers les MAS – les molécules d'adhésion synaptiques – qui régulent l'activité des synapses glutanamergiques. Il se trouve que certaines MAS sont requises pour le fonctionnement des NMDAR. En outre, leur absence entraîne des conséquences similaires au manque de sommeil, et ce spécialement pour la neuroligine1 (NLGN1), une MAS post-synaptique. Comme ces MAS semblent être à la source du besoin de dormir et que leur implication demeure pour l'instant largement inexplorée, la chercheuse en a fait l'objectif principal de son programme.

Ce programme comporte deux parties : la vérification qu'un abaissement des MAS ciblées diminuera les réponses des marqueurs moléculaires et EEG liés à la durée et à l'intensité du sommeil ; la validation de l'hypothèse voulant que l'absence de NLGN1 réduira l'amplitude de la dynamique des marqueurs de l'homéostasie du sommeil.

MARLENE OEFFINGER
Chercheuse-boursière junior 1
Ph. D. (biologie moléculaire), 2002
Institut de recherches cliniques de Montréal
T 514 987-5668
E marlene.oeffinger@ircm.qc.ca

MARLENE OEFFINGER
La maturation dynamique des complexes de protéines ribonucléiques

Les ribosomes jouent un rôle crucial dans le fonctionnement et la croissance de la cellule, car ils constituent essentiellement sa machinerie de traduction. Des défauts de tous ordres dans leur assemblage, dans leur maturation ou dans leurs modifications ont été liés à des anomalies de croissance non seulement chez des organismes simples comme la levure, mais également chez la souris et l'humain. La biogenèse ribosomiale est, en outre, un processus très complexe qui implique à la fois la maturation des pré-ARNr, l'assemblage des protéines ribosomiales et la coordination des étapes de maturation avec des réarrangements structuraux (auxquels participent environ 200 protéines) ; et le tout, simultanément !

Plusieurs éléments suggèrent que l'ordre dans lequel s'associent ces hordes de protéines facilite l'assemblage des ribosomes, tout en assurant la chronologie exacte des événements. Néanmoins, la vision globale de leur assemblage en préribosomes reste encore floue, car les connaissances actuelles se limitent à des instantanés statiques. Les objectifs qui guideront, au cours des quatre prochaines années, le laboratoire de Marlene Oeffinger viennent pallier cette déficience. Ainsi, elle compte étudier l'assemblage dynamique des complexes impliqués dans les stades clés de la maturation de la grande sous-unité ribosomiale (60S). Elle souhaite également intégrer l'information spatiale et temporelle s'y rapportant et mieux comprendre les mécanismes de contrôle sous-jacents.

Elle base ses objectifs sur diverses hypothèses de travail – notamment sur celle s'appuyant sur des données récentes ayant révélé l'existence de processus parallèles durant les stades précoces de la maturation ribosomiale, et dont l'activation serait dépendante de la chronologie et de la disponibilité de différents facteurs. La chercheuse estime que des mécanismes similaires pourraient être en cause dans les étapes ultérieures de maturation, ceci afin d'assurer la production de ribosomes fonctionnels.

Ce programme devrait constituer le point de départ de la production d'un modèle spatiotemporel de l'assemblage des RPNr (complexes ribonucléoprotéiques du ribosome) qui aidera à comprendre comment l'échange dynamique des facteurs de maturation contrôle la progression de la formation des préribosomes. L'objectif ultime de ce laboratoire est d'établir une carte morphologique et dynamique en haute résolution de l'assemblage du ribosome par des méthodes protéomiques et ARNomiques.

MARIE-CHRISTINE OUELLET
Traumatisme craniocérébral et dépression

Même si les traumatismes craniocérébraux (TCC) s'accompagnent de dépression majeure dans un cas sur trois, voire un cas sur deux – de 33 à 53 % –, cette situation n'a reçu jusqu'à maintenant qu'une attention scientifique et clinique limitée. On connaît mal les facteurs biopsychosociaux qui contribuent à son émergence ainsi que les options de traitement et de prévention efficaces. Bien sûr, on a relié la dépression à la présence de dysfonctions d'ordre neurophysiologique, ou encore à des facteurs psychosociaux pré-accident (histoire psychiatrique, niveau socioéconomique); néanmoins, aucune recherche ne s'est arrêtée à élaborer des interventions préventives ni à identifier les facteurs psychologiques post-accident (augmentation de l'anxiété, douleur, troubles du sommeil) susceptibles de précipiter son développement et sur lesquels il serait vraisemblablement possible d'agir.

Dans son programme de recherche, Marie-Christine Ouellet compte s'engager pleinement dans ces deux voies. Du côté de l'identification des facteurs liant la dépression au TCC, elle entreprendra une étude de cohorte prospective qui rassemblera au moins 300 personnes ayant subi un TCC et admises à un centre de trauma. Ces individus seront évalués à quatre, huit et douze mois post-accident. En outre, des entrevues diagnostiques structurées et une série de questionnaires validés permettront d'analyser les relations entre l'évolution de la dépression et les changements observés sur le plan des différentes mesures psychologiques (stress, anxiété, soutien social, etc.). La chercheuse tiendra également compte de facteurs sociodémographiques pré-accident et des caractéristiques de la blessure (type de lésion, niveau de sévérité).

Dans le second volet de son programme, elle mènera une étude préliminaire quant à l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale prescrite dans le traitement de la dépression post-TCC. Trente patients souffrant de dépression seront aléatoirement répartis entre une condition traitement et une condition contrôle. La condition traitement consistera en 12 séances de thérapie cognitivo-comportementale de groupe, incluant: 1) l'activation comportementale, 2) la thérapie cognitive, 3) la gestion du stress.

Ces travaux devraient contribuer à améliorer de façon significative le processus de réadaptation de ces patients.

MARTIN PARENT
La maladie de Parkinson et le striatum

Le striatum est la principale composante intégratrice des ganglions de la base dans le cerveau et il joue un rôle crucial dans le comportement moteur. Son fonctionnement harmonieux repose sur un équilibre fragile entre plusieurs afférences chimio-spécifiques distinctes. Ainsi, dans la maladie de Parkinson, la dégénérescence des afférences dopaminergiques entraîne un important débalancement fonctionnel entre les deux principaux types de neurones de projection du striatum. On ne connaît que très peu de choses concernant les altérations morphologiques des autres afférences striatales consécutives à cette dégénérescence. L'objectif général des travaux de Martin Parent sera d'établir les bases cellulaires et moléculaires de la communication neuronale au sein du striatum et de caractériser la réorganisation de la microcircuiterie striatale après la dégénérescence des afférences dopaminergiques, qui caractérise la maladie de Parkinson.

Dans un premier temps, il s'appliquera à définir le substratum anatomique par lequel le glutamate exerce son action excitatrice sur les deux types de neurones de projection du striatum. Il s'efforcera également de caractériser l'altération que subit cette entrée striatale dans l'état parkinsonien. Pour ce faire, le chercheur utilisera des reconstructions neuronales unitaires chez des souris transgéniques dont les deux principaux types de neurones de projection du striatum émettent une fluorescence de longueur d'onde différente. Il comparera ensuite, à l'aide de la microscopie optique et électronique, l'innervation différentielle de ces deux types de neurones (par les afférences glutamatergiques) en provenance du cortex cérébral et du thalamus.

Le deuxième volet de ses travaux portera sur la caractérisation de l'organisation chimio-anatomique des afférences striatales à sérotonine dans le but de démontrer qu'une forte amplification de cette innervation caractérise l'état parkinsonien et contribue à l'apparition des dyskinésies induites par la lévodopa, un médicament couramment administré aux parkinsoniens. Afin d'en arriver là, les projections striatales à sérotonine seront tracées en mode unitaire. De même, le chercheur caractérisera, sous microscopie confocale et électronique, les terminaisons axonales en contact avec les deux principaux types de neurones striataux de projection. En bout de piste, les travaux originaux et innovateurs du chercheur contribueront à établir un regard neuf sur la pathogenèse des maladies neurodégénératives affectant le striatum.

MARIE-CHRISTINE OUELLET
Chercheuse-boursière junior 1
Ph. D. (psychologie), 2005
Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale de l'IRDPQ
T 418 529-9141, poste 6726
C marie-christine.ouellet@cirris.ulaval.ca

MARTIN PARENT
Chercheur-boursier junior 1
Ph. D. (neurosciences), 2006
Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard
T 418 663-5747, poste 6736
C martin.parent@crulrg.ulaval.ca

FRÉDÉRIC POULIOT
Chercheur-boursier clinicien junior 1
Ph. D. (physiologie-endocrinologie et endocrinologie moléculaire), 2004
M. D. (médecine), 2003
Centre de recherche
CHUQ – Hôtel-Dieu de Québec
T 418 525-4444, poste 15598
C frederic.pouliot.1@ulaval.ca

FRÉDÉRIC POULIOT

Cancers de la prostate récidivants : de nouvelles technologies d'imagerie

Les traitements habituels contre les cancers de la prostate (CaP) – prostatectomie radicale ou radiothérapie – sont encore loin d'être à toute épreuve. Une fois traités, les patients font l'objet d'un suivi sur la base de mesures sériées de l'antigène prostatique spécifique sérique (APS). Dans 50 % des cas classés à haut risque, il y a récidive biochimique détectée grâce à l'APS. Lorsque cela se produit, la localisation du site de récidive devient primordiale si on veut s'assurer de l'efficacité des traitements locaux de sauvetage (ex. : radiothérapie de sauvetage après la prostatectomie). Malheureusement, à l'heure actuelle, aucune modalité clinique d'imagerie ne permet d'identifier avec précision le site responsable de la rechute biochimique à des niveaux d'APS qui permettrait un traitement local efficace.

Dans son programme, le docteur Frédéric Pouliot se propose de revoir cette problématique post-traitement de la récidive (par mesure de l'APS), tant sur le plan clinique que préclinique. Sa stratégie consiste d'abord à améliorer les techniques d'imagerie disponibles. En recherche préclinique d'abord, il compte utiliser les techniques de bio-imagerie moléculaire basées sur le TSTA (Two-Step-Transcriptional Amplification System). Celui-ci permet l'amplification de l'activité transcriptionnelle d'un promoteur spécifique aux tumeurs ou aux tissus, et cela à des niveaux qui permettent l'imagerie *in vivo* par tomographie à émission de positrons (TEP). Ainsi, par sa capacité d'amplification des signaux cellulaires, ce système pourrait permettre de détecter le site de récidive biochimique à des niveaux d'APS permettant des traitements locaux efficaces.

Dans des volets de recherche subséquents, le chercheur s'intéressera aux propriétés cytotoxiques du TSTA lorsque injecté en néoadjuvant à une tumorectomie chez la souris comme modèle de prévention de la récidive après prostatectomie radicale. En recherche clinique, il étudiera ensuite le rôle de nouveaux traceurs radioactifs détectables par TEP, comme la choline, afin de mieux sélectionner les patients qui ont une récidive biochimique après radiothérapie en vue d'une prostatectomie de sauvetage. Par une meilleure sélection des candidats, son équipe espère augmenter le succès du traitement en sauvetage.

FRANCIS RODIER
Chercheur-boursier junior 1
Ph. D. (biologie moléculaire), 2005
Centre de recherche du CHUM
T 514 890-8000, poste 26939
C rodierf@mac.com

FRANCIS RODIER

La réponse aux dommages de l'ADN : au cœur de la progression cancéreuse

Les cellules du corps humain présentent continuellement des dommages à leur ADN et elles sont programmées pour les réparer immédiatement. Au moment où surviennent ces lésions, la réponse cellulaire face aux dommages de l'ADN (RDA) active immédiatement des points de contrôle du cycle cellulaire et stimule l'activité réparatrice. Si les lésions sont sévères, la RDA active alors des programmes de mort cellulaire (apoptose), d'arrêt de croissance permanent (sénescence) et de communication extracellulaire pour avertir le tissu de la présence d'une cellule endommagée. Quel rôle joue la RDA dans la progression et le traitement du cancer ? Voilà tout l'enjeu de l'actuel programme de recherche de Francis Rodier.

Une fois l'ADN restauré, la RDA est inactivée automatiquement par un processus de résolution de signal, ce qui permet à la cellule de retourner à ses fonctions normales. Mais l'existence d'un arrêt de croissance permanent, régulé par la RDA, soulève une question fondamentale : comment la cellule maintient-elle un signal de RDA permanent stable, alors que le processus de résolution de ce signal est normalement automatique ? L'hypothèse du chercheur est que cette stabilité dépend de la source et de l'intensité du signal – c'est-à-dire de sa qualité – mais pas seulement : il soupçonne également l'intervention de régulateurs génétiques pour l'instant non identifiés.

Tout cela suggère qu'une RDA chronique instable permettrait des divisions cellulaires, et ce malgré des dommages non réparés… Le chercheur a lui-même fait cette étonnante observation, et pas seulement chez des cellules cancéreuses ; le phénomène s'est même produit avec des cellules humaines normales. Cette constatation est cruciale, puisqu'elle laisse à penser qu'une RDA persistante instable peut compromettre l'intégrité génomique, même chez des cellules non cancéreuses.

Au cours des prochaines années, le chercheur utilisera ces connaissances fondamentales pour mener deux importants projets ayant trait à la lutte contre le cancer du col de l'utérus causé par le virus du papillome humain.

ELSA ROSSIGNOL

Le rôle des interneurones GABAergiques dans les épilepsies généralisées héréditaires

Près du tiers des épileptiques demeurent réfractaires aux traitements actuels. Désireuse de faire bouger les choses, la docteure Elsa Rossignol se propose d'élucider, au cours des quatre prochaines années, l'implication respective de différents sous-groupes d'interneurones corticaux et thalamiques soupçonnés de jouer un rôle non négligeable dans la genèse des formes d'épilepsie congénitale.

La chercheuse postule que des populations d'interneurones possédant des caractéristiques biochimiques, physiologiques et synaptiques distinctes sont vraisemblablement impliquées dans le développement de différents types de convulsions. Elle compte tester cette hypothèse en procédant, chez des souris, à l'ablation du gène *Cacna1a*.

Il faut savoir que des mutations de ce gène (codant pour la sous-unité alpha1 du canal calcique de type P/Q) engendrent des épilepsies généralisées chez la souris et l'humain. Les études antérieures n'ont cependant pas pu établir avec précision quelles structures et quelles populations cellulaires sont à l'origine des convulsions chez ces mutants constitutifs. Néanmoins, dans des travaux récents, la docteure Rossignol a réussi à montrer, par l'ablation de *Cacna1a* chez la souris, qu'une dysfonction sélective des interneurones GABAergiques corticaux réduisait leur relâche synaptique et entraînait une épilepsie sévère. Le tout rappelant certains syndromes épileptiques réfractaires chez l'humain.

Tout en précisant le rôle de différents types d'interneurones dans la genèse de divers types de convulsion, les travaux de la chercheuse lui permettront également de générer de nouveaux modèles animaux qui serviront à l'élaboration de traitements plus ciblés pour les patients atteints d'épilepsie réfractaire.

ERIN STRUMPF

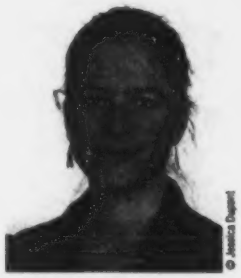
L'impact des politiques sur la productivité du système de soins de santé

Erin Strumpf s'attaque ici à une question tenace : l'édiction de politiques visant à baliser le fonctionnement d'un système de santé contribue-t-elle à rendre celui-ci plus productif, voire plus efficace ? « Productif » renvoie, dans ce contexte, à une capacité systémique d'améliorer significativement – et efficacement – la santé des individus traités, et si possible à des coûts moindres. La chercheuse souhaite également vérifier si ces politiques ont un impact auprès des sous-populations vulnérables, notamment sur le plan de l'équité.

Pour ce faire, la chercheuse a choisi de concentrer ses efforts sur les services de soins de santé primaires, et d'analyser plus spécifiquement le rôle et les retombées des directives cliniques. Au point de vue méthodologique, elle a opté pour l'utilisation de techniques issues du domaine de l'économie, techniques qui devraient lui permettre de repérer des expériences naturelles et d'évaluer les impacts causaux des politiques. Ces méthodes économétriques peuvent se révéler très utiles lorsque les chercheurs ne disposent d'aucune expérience aléatoire contrôlée, mais possèdent en revanche des connaissances approfondies du contexte du système de soins de santé.

La singularité de cette approche tient dans la participation de la chercheuse à deux champs d'études : l'économie, d'une part ; l'épidémiologie, la biostatistique et la santé au travail, d'autre part. Ce faisant, elle se voit offrir la possibilité de franchir des frontières traditionnelles et de faire appel à deux perspectives.

Finalement, l'implantation uniforme de politiques étant susceptible d'affecter différemment les sous-populations vulnérables, la chercheuse considérera, dans son évaluation, le design de politiques prenant en compte l'amélioration, voire l'élimination, des inégalités. L'égalité des chances concernant les soins de santé est une valeur humaine de base.


© Jessica Dupont

ELSA ROSSIGNOL
Chercheuse-boursière clinicienne junior 1
M. Sc. (neurosciences), 2010
M. D. (médecine), 2000
Centre de recherche
CHU Sainte-Justine
514 345-4931, poste 6792
elsa.rossignol@umontreal.ca

© Dawn Egan

ERIN STRUMPF
Chercheuse-boursière junior 1
Ph. D. (économie et politiques de santé), 2007
Département d'économie
Département d'épidémiologie, de biostatistiques et de santé au travail
Université McGill
514 398-2880
erin.strumpf@mcgill.ca

Bourse en partenariat avec le MSSS (programme de recherche sur la problématique des urgences)

ISABELLE TROP
Chercheuse-boursière clinicienne junior 1
M. Ph. (santé publique), 2002
M. D. (médecine), 1994
Centre de recherche du CHUM
514 890-8059
itrop@yahoo.com
Bourse en partenariat avec la Fondation de l'Association des radiologistes du Québec

ISABELLE TROP
Cancer du sein et imagerie par résonance magnétique

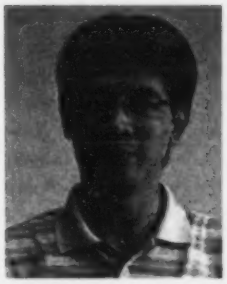
Aucun outil n'est aussi puissant que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour repérer et caractériser des lésions mammaires malignes, et ce avec une sensibilité de 89 %. En plus d'être indiquée pour le dépistage, l'IRM est aussi utilisée comme outil de caractérisation préopératoire avant une chirurgie au sein.

Cette seconde indication ne fait cependant pas l'unanimité : à preuve, les études publiées à ce jour sont contradictoires. Les défenseurs de cette approche affirment que l'utilisation de l'IRM en préopératoire permet de retrouver des foyers additionnels de cancers ipsilatéraux dans 15 à 27 % des cas, ainsi que des lésions controlatérales malignes chez 3 à 19 % des femmes opérées. À l'opposé, les détracteurs de cette ligne de conduite avancent que l'IRM mène à un sur-traitement de la maladie, sans bénéfice prouvé.

Le premier des objectifs de recherche de la docteure Isabelle Trop est d'évaluer l'impact de l'IRM sur la conduite chirurgicale. La chercheuse compte recruter 400 patientes actuellement en attente d'une chirurgie du sein. Son analyse de sous-groupes permettra de déterminer, le cas échéant, les critères démographiques ou histologiques de divers types de cancers du sein, susceptibles d'être associés à une probabilité accrue de bénéficier de l'IRM avant une chirurgie. En collaboration avec des chirurgiens-oncologues, elle comparera l'approche chirurgicale proposée à ces femmes avant l'IRM à l'approche offerte aux patientes à la lumière de données additionnelles provenant de l'IRM.

D'autres volets de ce programme portent sur l'étude de méthodes novatrices d'imagerie et d'analyse du sein présentant un potentiel d'amélioration de la spécificité de l'IRM mammaire. Ainsi, alors que la sensibilité de l'IRM mammaire est telle qu'on l'a mentionnée, sa spécificité affiche des scores plus modestes, soit de 72 à 80 %. Cela implique que les lésions ciblées grâce à l'IRM doivent en outre faire l'objet d'évaluations additionnelles (biopsies, suivis rapprochés) en vue d'une confirmation de leur nature.

Parmi les méthodes permettant une bonification de la spécificité, la chercheuse explorera l'IRM à haut champ magnétique (3 T), qui correspond à un doublement du champ habituel, et les techniques d'IRM de caractérisation tissulaire : spectroscopie (MRS) et diffusion (DWI).



WILLIAM TSANG
Chercheur-boursier junior 1
Ph. D. (biochimie), 2003
Institut de recherches cliniques de Montréal
514 987-5719
william.tsang@ircm.qc.ca

WILLIAM TSANG
Le dysfonctionnement des centrosomes et des cils à l'origine de cancers ?

Malgré l'importance des centrosomes et des cils, leur composition cellulaire, leur biogenèse et leur rôle dans les maladies humaines sont méconnus. Il n'empêche que les centrosomes constituent des centres majeurs de l'organisation des microtubules dans les cellules. Leur aberration est impliquée dans de nombreuses pathologies, y compris les cancers dont les cellules présentent souvent des centrosomes surnuméraires. Les cils, quant à eux, ont pour fonction d'associer les voies de signalisation à la prolifération, à la différenciation et au développement cellulaire.

L'un des rôles critiques des centrosomes, en plus d'influer sur la forme, la motilité, la polarité et la division des cellules, est de nucléer la formation des cils. Des anomalies dans la formation ou le fonctionnement des cils peuvent médier une tumorigenèse et provoquer différentes formes de ciliopathies telles que les polykystoses rénales.

Dans son programme de recherche, William Tsang et son équipe proposent d'améliorer ces connaissances en identifiant et en caractérisant de nouvelles protéines issues de la biologie des centrosomes et des cils. Déjà, les voies sont relativement balisées en ce sens, puisque les chercheurs, dans leurs travaux antérieurs, ont caractérisé plusieurs d'entre elles. Cep290 est une protéine centrosomique essentielle à la formation du cil. Dans le syndrome dit de Senior-Løken, une pathologie présentant des caractéristiques cliniques semblables aux polykystoses rénales, le gène Cep290 est muté. On observe également une sur-régulation de l'expression de Cep290 ARNm, de même que des protéines ; on trouve celles-ci dans certains tissus cancéreux comme les néoplasies gastro-intestinales.

De nombreuses observations poussent le chercheur à croire que Cep290 a des liens fonctionnels avec une autre protéine récemment découverte : NPHP5. La fonction réelle de NPHP5 demeure toutefois obscure, bien que l'on note souvent des mutations dans ce gène chez les patients atteints du syndrome de Senior-Løken. Le chercheur émet l'hypothèse que NPHP5, associé à Cep290, favorise l'assemblage des cils et que sa dérégulation joue un rôle de causalité dans le développement des cancers et des ciliopathies.

ASHLEY WAZANA

Anxiété et dépression chez les enfants d'âge préscolaire : la modulation par la relation mère-enfant

En plus du risque associé au génotype, l'adversité rencontrée par la mère au cours de la grossesse est citée au nombre des facteurs prédisposant un enfant à vivre des difficultés émotionnelles au cours de son existence. Le lien entre les facteurs de risque et la psychopathologie reste cependant à clarifier, car tous les enfants exposés aux conditions adverses ne développent pas de dysfonctions. Pour tenter d'expliquer cette situation, le pédopsychiatre Ashley Wazana pose l'hypothèse que la relation mère-enfant, et plus particulièrement la sensibilité maternelle, pourrait moduler le risque de psychopathologie.

Pour arriver à étayer cette assertion, le chercheur a mis au point un programme comportant deux axes. Dans le premier, il examinera deux formes d'adversité prénatale courantes : le retard de développement intra-utérin (8,3 % des naissances) et la dépression prénatale (rencontrée chez 9 % des femmes enceintes, mais demeurant légère chez la moitié d'entre elles). Pour ce faire, il définira les individus à haut risque comme ceux étant porteurs des génotypes à risque, qui font en outre l'expérience de l'adversité. Il les mettra ensuite en relation avec les génotypes déjà reconnus pour leur association avec les troubles anxieux et dépressifs. L'étude puisera dans l'échantillon communautaire du Pr Michael Meany, de l'Institut Douglas, qui compte 600 enfants.

Dans le deuxième axe, le docteur Wazana a choisi d'examiner la validité et la fiabilité du PAPA (Preschool Age Psychiatric Assessment - Évaluation psychiatrique d'enfants d'âge préscolaire), un outil récemment traduit en français, utilisé au Québec pour étudier la psychopathologie précoce. Il utilisera trois échantillons cliniques multisites (Institut Douglas, CHU Sainte-Justine et Hôpital général juif) rassemblant 200 enfants âgés de trois à six ans.

L'un des éléments les plus innovants de ce programme réside dans la prise en compte des variations normales du rôle maternant dans l'étude des interactions gène-environnement, et dans l'élaboration d'un modèle développemental de psychopathologie où trois éléments sont mis en interaction : l'environnement prénatal, l'environnement postnatal et le génotype.

ROB WHITLEY

Maladie mentale et rétablissement : une analyse socioculturelle

Jusqu'à maintenant, peu de recherches en maladie mentale se sont penchées sur le rétablissement dans le contexte actuel de la diversité des populations et des inégalités sociales. Les services traditionnellement offerts ont souvent contribué à développer des styles de vie dépendant des soins et favorisant une perspective où la maladie mentale, particulièrement si elle est sévère, était considérée comme perpétuelle et dévastatrice.

Cette perspective a été chamboulée récemment par un changement de paradigme international dans les soins psychiatriques basé sur la notion de rétablissement. Comme plusieurs, le Québec, avec son Plan d'action en santé mentale, a embrassé cette notion, n'obtenant cependant que bien peu de résultats si l'on considère la sortie récente du protecteur du citoyen (ombudsman) du Québec, qui a déploré l'échec des services en santé mentale.

C'est dans ce contexte que Rob Whitley et son équipe s'intéressent au rétablissement de l'individu aux prises avec la maladie mentale. Ils privilégient une perspective critique de la notion socioculturelle, en ciblant spécialement les communautés ethnoculturelles et les minorités. Ils visent deux objectifs : la mise à jour, la comparaison et le contraste dans la notion de rétablissement parmi les groupes vulnérables ou diversifiés ; la documentation et l'analyse des défis et avantages concernant l'individu, les services de santé mentale et l'environnement social.

L'équipe mènera une étude qualitative comparant l'expérience de rétablissement et l'utilisation des services de santé mentale par six groupes ethnoculturels vivant avec la schizophrénie, la dépression majeure, le désordre bipolaire ou le désordre schizo-affectif. Ces six groupes sont les anglophones canadiens, les francophones canadiens, les anglophones d'origine afro-antillaise, les francophones d'origine afro-antillaise, les anglophones africains noirs, et finalement, les francophones africains noirs. Grâce à ces recherches, le chercheur espère recueillir un ensemble de données empiriques pour le développement d'interventions et de services dédiés au rétablissement des groupes vulnérables ou diversifiés.

ASHLEY WAZANA
Chercheur-boursier clinicien junior 1
M. Sc. (épidémiologie), 2004
M. D. (médecine), 1996
Institut Lady Davis de recherches médicales
Hôpital général juif
T 514 340-8210
C ashley.wazana@mail.mcgill.ca

ROB WHITLEY
Chercheur-boursier junior 1
Ph. D. (psychiatrie), 2003
Centre de recherche
Institut universitaire en santé mentale Douglas
T 514 751-6131, poste 4339
C robert.whitley@mcgill.ca

DANIEL ZENKLUSEN
Chercheur-boursier junior 1
Ph. D. (biologie), 2002
Département de biochimie
Université de Montréal
T 514 343-6327
C daniel.r.zenklusen@umontreal.ca

DANIEL ZENKLUSEN

Analyser l'expression des gènes dans des cellules uniques

La simple expression des gènes est une tâche majeure pour chacune de nos cellules. De même, leur dérégulation peut être à l'origine de toutes sortes de dysfonctionnements organiques, simplement parce que l'expression d'un gène unique, à l'intérieur d'une cellule unique, est devenue déficiente. Daniel Zenklusen s'intéresse à ces phénomènes; ses travaux portent sur la compréhension des programmes de transcription de la cellule.

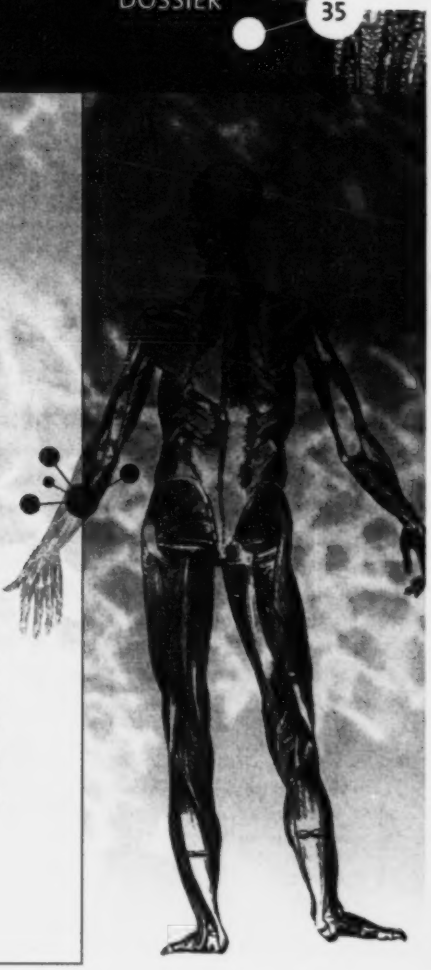
Durant ses études postdoctorales au Collège de médecine Albert Einstein (New York), le chercheur a développé de nouvelles méthodes lui permettant de détecter, dans des cellules de levure, des ARNm uniques. L'application de ces approches à l'étude de la cinétique de l'expression génique – de manière quantitative et en temps réel – constitue d'ailleurs aujourd'hui l'objectif principal de son programme de recherche. Le chercheur propose en fait d'utiliser les approches de molécule unique pour tester des hypothèses clés quant à la nature de la transcription des gènes qui ont échappé jusqu'à maintenant à la compréhension.

Pour y arriver, il compte d'abord établir une approche de microscopie quantitative de haute résolution temporelle, ce qui lui permettra notamment de déterminer simultanément les différentes étapes clés définissant une réponse transcriptionnelle dans des cellules individuelles. Ces étapes sont l'activité d'un facteur de transcription, la fréquence d'ouverture d'un promoteur et le temps de synthèse d'un ARNm. Bien que d'abord expérimentées avec des levures, ces approches seront utilisées dans différents organismes eucaryotes, afin de comprendre comment la régulation de l'expression des gènes a évolué et comment les défauts entraînent le développement de maladies.

Le but à long terme de ce programme, outre le fait d'utiliser les approches mentionnées ci-dessus, est de se rapprocher d'un cadre théorique formel qui sera nécessaire pour mieux voir les cellules comme des systèmes complexes.

LE RÉSEAU DE THÉRAPIE CELLULAIRE ET TISSULAIRE

par **Luc Dupont**
journaliste scientifique



EN 1985, DANS UN LABORATOIRE DE L'HÔPITAL DU SAINT-SACREMENT DE QUÉBEC, UN JEUNE MÉDECIN DE 31 ANS, FRANÇOIS A. AUGER, AMORCE L'IMPLANTATION D'UN PREMIER GROUPE DE RECHERCHE DÉDIÉ À LA REPRODUCTION DE TISSUS HUMAINS PAR CULTURE CELLULAIRE. LE LABORATOIRE D'ORGANOGÉNÈSE EXPÉRIMENTALE (LOEX), QU'IL CRÉE ALORS ET DIRIGE, DEVIENT L'UN DES PREMIERS LABORATOIRES AU MONDE À PLONGER DANS LE DOMAINE DE LA RECONSTRUCTION D'ORGANES PAR L'INTERMÉDIAIRE DU GÉNIE TISSULAIRE.

Dès 1986, on y effectue la première transplantation d'épiderme cultivé pour le traitement des grands brûlés au Canada. Les différents reportages dans la presse écrite et télévisée démontrent immédiatement le grand intérêt du public pour ce type de réalisation scientifique. Durant les années qui suivent, le LOEX voit se succéder première sur première. Ses chercheurs découvrent une nouvelle méthode de génie tissulaire pour reconstruire les organes à partir des cellules sans ajouter de biomatériaux; ils la développent d'abord pour les vaisseaux sanguins, puis pour la peau, la cornée et le tissu adipeux. Ils forment la première équipe à reproduire les capillaires *in vitro* dans les peaux reconstruites et sont également les premiers à reconstruire des cornées humaines normales par culture 3D *in vitro*.

Presque 30 ans plus tard, cette initiative dans le domaine de la biotechnologie demeure encore unique au plan national. Voilà pour les premiers pas de la **thérapie tissulaire**.

Dans le cas de la **thérapie cellulaire** – l'autre grand « bras » de la médecine régénératrice –, les débuts se présentent différemment. L'injection de cellules humaines dans le but de prévenir, de traiter ou d'atténuer une maladie – ce qui est à proprement parler la définition de base de cette approche – s'amorce en 1956[1] avec la première greffe de moelle osseuse utilisée dans le traitement des cancers hématologiques et d'autres désordres du système sanguin. Puis, dans les décennies qui suivent, spécialement durant les années 1980 et 1990, on se met de plus en plus à parler de l'importance des cellules embryonnaires pour la recherche : ces fameuses cellules souches pluripotentes, multipotentes, totipotentes. L'utilisation de ce type de tissu ne fait évidement pas l'unanimité – question éthique – et une résistance sociale apparaît. Mais voilà que l'on se met graduellement à découvrir des niches productrices de cellules souches ailleurs, c'est-à-dire dans tous les organes, y compris, en 1993, le cerveau. Finalement, en 2007, énorme virage-saut qualitatif : des chercheurs réussissent à reprogrammer une cellule humaine adulte de la peau en cellule souche embryonnaire. Libéré du recours obligé aux cellules souches embryonnaires, le domaine fait alors un bond énorme. Il n'en faut pas plus pour lancer la machine. Et elle est partie !

1. La première greffe de moelle osseuse a été réalisée par le docteur E. Donall Thomas, à New York, en 1956.

ThéCell: Le réseau de thérapie cellulaire et tissulaire du FRQS

En 2009, plus de 58 000 greffes de cellules souches sanguines ont été effectuées dans le monde. Au Québec, environ 500 greffes de cellules souches sont réalisées annuellement[2]. De nombreux laboratoires expérimentent des cellules différenciées afin de combattre des cellules cancéreuses. La table est mise pour le Réseau de thérapie cellulaire et tissulaire (ThéCell) !

Créé en 2009, le ThéCell entrera en avril dans sa quatrième année d'existence. Il compte aujourd'hui 61 chercheurs membres ainsi que 85 étudiants à la maîtrise ou au doctorat et stagiaires postdoctoraux. Ceux-ci proviennent de cinq universités (Laval, Montréal, UQAM, McGill et Sherbrooke), du Centre INRS–Institut Armand-Frappier et de l'Institut des matériaux industriels du Conseil national de recherche du Canada. Que soient nommés enfin, pour l'histoire, les précurseurs qui en sont devenus aujourd'hui les figures de proue : le docteur Jacques Galipeau (Hôpital général juif – Institut Lady Davis), qui en fut le premier directeur et qui a dirigé aussi l'une des quatre plateformes technologiques, ainsi que François A. Auger (LOEX), Lucie Germain (LOEX), Marie-Josée Hébert (CHUM), Nada Jabado (CUSM), Claude Perreault (CRHMR/IRIC[3]), Jean-Pierre Routy (CUSM) et Denis-Claude Roy (CRHMR/IRIC).

Gouvernance du Réseau de thérapie cellulaire et tissulaire

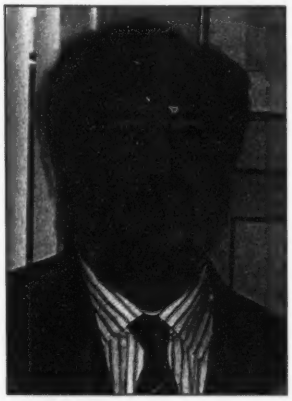
COMITÉ EXÉCUTIF (CE)	ÉTABLISSEMENT	COURRIEL
Directrice : Lucie Germain	LOEX, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec	lucie.germain@chg.ulaval.ca

Responsables des axes stratégiques et des plateformes

AXES OU PLATEFORMES	RESPONSABLES	ÉTABLISSEMENTS	COURRIELS
Axe Régénération tissulaire – peau, cornée, systèmes gastro-intestinal et nerveux	François Berthod	Université Laval Centre de recherche du CHA, LOEX	francois.berthod@chg.ulaval.ca
Axe Thérapie cellulaire pour l'appareil musculosquelettique et nerveux	Sheila Laverty	Université de Montréal Faculté de médecine vétérinaire	sheila.laverty@umontreal.ca
Axe Thérapie cellulaire, cardiovasculaire et pulmonaire	Jean-François Tanguay	Université de Montréal Institut de cardiologie de Montréal	jean-françois.tanguay@icm-mhi.org
Axe Thérapie cellulaire en hématologie, oncologie et immunologie	Jean-Pierre Routy	Centre universitaire de santé McGill Hôpital Royal Victoria	routyp@muhchem.mcgill.ca
Plateforme Centre de thérapie cellulaire de l'Institut Lady Davis de recherches médicales	Lawrence Rosenberg	Université McGill / Hôpital général juif Institut Lady Davis de recherches médicales	lawrence.rosenberg@mcgill.ca
Centre de thérapie cellulaire du Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont	Denis-Claude Roy	Université de Montréal Hôpital Maisonneuve-Rosemont	denis-claude.roy@umontreal.ca
Centre multidisciplinaire du génie tissulaire LOEX	François A. Auger	Université Laval Centre de recherche du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, LOEX	francois.auger@chg.ulaval.ca
Aspects éthiques, légaux et sociaux de la thérapie cellulaire	Bartha Maria Knoppers	Université McGill Centre de génomique et politiques (CGP)	bartha.knoppers@mcgill.ca

2. Chantal BARON, « Thérapie cellulaire et médecine régénératrice : mythe ou réalité ? », *Le lab expert*, février 2011.
3. Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont / Institut de recherche en immunologie et cancérologie

Des infrastructures de calibre international

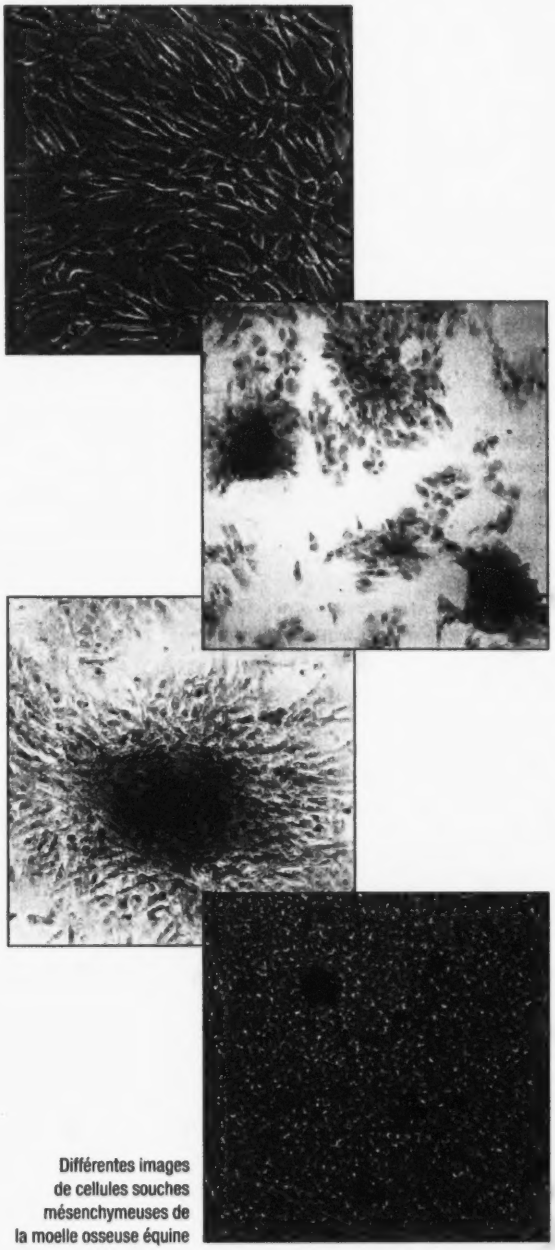


François A. Auger

Autant à Québec qu'à Montréal ces années-ci ont poussé, quasiment coup sur coup, deux infrastructures de calibre international en médecine régénératrice. Ce fut d'abord en 2010 l'inauguration officielle des nouveaux laboratoires modernes du LOEX* situés au Centre multidisciplinaire de développement du génie tissulaire (CMDGT) du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (Hôpital Enfant-Jésus). Puis, ce printemps même, c'est l'ouverture du Centre d'excellence en thérapie cellulaire (CETC) de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) : « Nous prenons avantage des systèmes complexes que sont les cellules pour obtenir de nouveaux médicaments dotés d'une vie intrinsèque », commente le directeur du CETC, le docteur Denis-Claude Roy.

« On a des infrastructures très fonctionnelles et c'est une grande priorité de les maintenir fortes », dit Lucie Germain, directrice du ThéCell. Première au pays à détenir la Chaire de recherche du Canada en cellules souches et génie tissulaire, la professeure Germain se spécialise dans la culture des cellules souches humaines, la reconstitution des tissus par génie tissulaire ainsi que les cellules souches postnatales.

S'ajoute enfin à ce réseau innovant la dimension vétérinaire (*voir Axe 2*), de même qu'une plateforme qui assure à ses chercheurs des services de consultation et de recherche de nature juridique et éthique.



Différentes images de cellules souches mésenchymeuses de la moelle osseuse équine

Le Centre multidisciplinaire de développement du génie tissulaire (CMDGT)

* Inauguré le 28 janvier 2010, il est doté d'une superficie de 4 700 m² répartie sur trois étages. Le laboratoire est divisé en une unité de culture cutanée pour les patients et huit unités dédiées à ses principaux domaines de recherche : la peau ; les vaisseaux sanguins ; les ligaments ; les bronches ; la cornée ; la vessie ; le système nerveux ; les tissus adipeux. Il comprend : quatre laboratoires de culture, répondant aux normes de bonnes pratiques de fabrication pour des fins de recherche clinique ; neuf grands laboratoires de culture pour la recherche fondamentale ; des laboratoires de biochimie, de biologie moléculaire et d'histologie ; un laboratoire de génie mécanique ; des salles de microscopie spécialisée.

Axe 1 RÉGÉNÉRATION TISSULAIRE – PEAU, CORNÉE, SYSTÈMES GASTRO-INTESTINAL ET NERVEUX

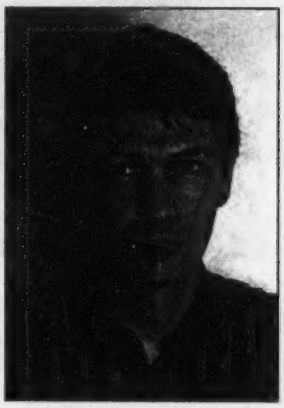
« Au début des années 1980, rappelle Lucie Germain, directrice du ThéCell, des chercheurs ont démontré que l'incorporation de diverses cellules dans les composantes de la matrice extracellulaire, principalement des collagènes, permettait à ces cellules non seulement d'exprimer des fonctions biologiques proches de celles retrouvées dans les tissus d'origine de ces cellules, mais aussi d'interagir avec les autres cellules et le réseau de ces composantes de la matrice extracellulaire. En d'autres mots, plusieurs cellules incorporées dans des gels de collagène présentaient des fonctions et des caractéristiques biologiques compatibles avec une restructuration tissulaire *in vitro*. »

Rapidement, les scientifiques ont constaté que ce type de reconstruction tissulaire pouvait s'appliquer à plusieurs tissus tels la peau, les vaisseaux sanguins, le cartilage, les os et la cornée. La médecine régénératrice prenait naissance. Ce serait d'abord par l'établissement de nombreuses méthodes pour créer des substituts d'organes et de tissus. Ensuite, l'avènement de nouvelles connaissances fondamentales allait mener à l'isolement et à la manipulation des cellules souches humaines postnatales. En parallèle naîtrait enfin l'effort toujours actuel de nombreuses équipes pour mettre en application le fruit de leurs recherches dans l'arène clinique.

UNE PEAU CAPILLARISÉE ET INNERVÉE

Le développement de substituts de peau pour les grands brûlés, à l'origine de la renommée du LOEX, s'améliore sans cesse. On expérimente actuellement des peaux de remplacement beaucoup plus complexes intégrant – en les combinant à l'épithélium – stroma, tissus adipeux, capillaires sanguins et neurones. On doit même s'efforcer d'ajouter, dans ces substituts, une part de cellules souches si les niches productives de la peau dédiées à cette fonction ont été détruites par les brûlures. Par ailleurs, on voit apparaître des peaux bilamellaires (derme et épiderme), ainsi que des peaux capillarisées et innervées.

« Un organe reconstruit, ce sont aussi des nerfs et un réseau vasculaire », dit François Berthod, responsable de cet axe au ThéCell, chercheur au LOEX et spécialiste de la reconstruction d'organes par génie tissulaire. Il s'intéresse plus particulièrement aux aspects microvasculaire (capillaire) et sensitif (réinnervation).



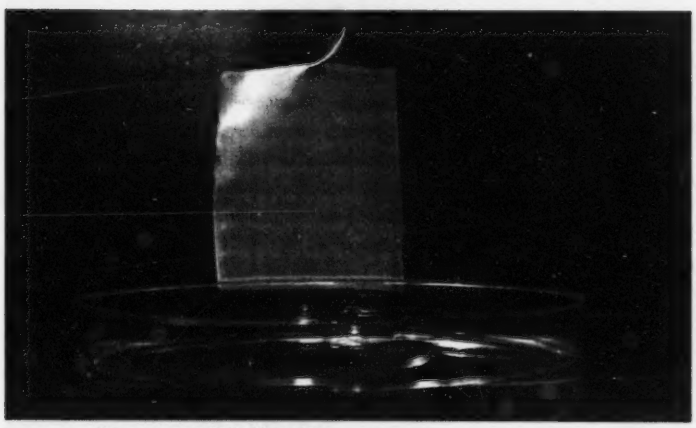
François Berthod

« La reconstitution de tissus comportant une organisation 3D complexe, demeure un véritable défi. [...]
L'organe, à partir des premiers signaux, se reconstruit ensuite en retrouvant toute la complexité de sa structure naturelle. »

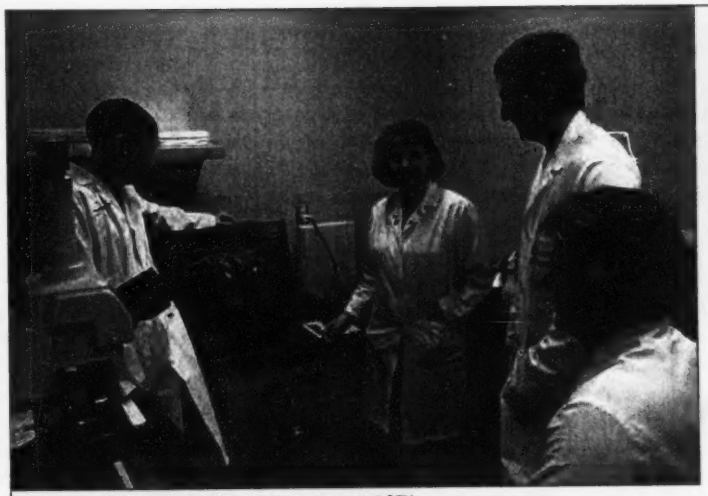
« Prenez les vaisseaux sanguins : on peut se tourner vers les biomatériaux, mais on n'en trouve aucun qui soit 100 % hémocompatible, même pas le téflon. Tout cela pour dire que rien ne vaut la reconstruction de vaisseau sanguin avec les cellules du patient », dit le chercheur. L'exemple massue ? « Un tissu vivant percé a le "génie" de se colmater lui-même, mais pas un vaisseau en biopolymère ! »

François Berthod est également un spécialiste de la régénération nerveuse inhérente à la peau : « Beaucoup de greffés de la peau se plaignent d'une perte de sensibilité tactile, tandis que d'autres éprouvent une sensation de douleur chronique due à une réinnervation inadéquate. »

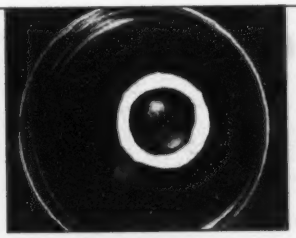
Or, la peau peut être resensibilisée, « car les axones des neurones sensoriels migrent jusqu'au lieu de la plaie, poursuit le chercheur. Mon travail est de faire en sorte que l'axone soit capable de rétablir une innervation fonctionnelle du greffon, en facilitant sa migration et en empêchant que le tissu ne fibrose. » À ce sujet, on s'est rendu compte qu'en ajoutant des follicules pileux dans la peau reconstruite greffée chez la souris, on pouvait augmenter la vitesse de réinnervation et améliorer la récupération tactile, l'axone s'enroulant autour du follicule.



Une peau reconstruite bilamellaire



Lucie Germain et ses collaborateurs au LOEX



Une cornée reconstruite

DES CORNÉES RECONSTRUITES

Lucie Germain travaille au même laboratoire que François Berthod, mais elle possède une spécialisation additionnelle : les cornées reconstruites. Elle a orchestré récemment avec des collègues un état de l'art concernant les substituts de peau et de cornée, plus précisément pour ce qui touche les problèmes de déficits de production de cellules souches à l'intérieur de ces deux organes.

La déficience de cellules souches limbiques (*limbal stem cell deficiency*) est une maladie extrêmement grave qui mène à la migration de cellules épithéliales conjonctives jusqu'à la surface cornéenne de l'œil. S'ensuivent une inflammation, une opacification et une perte de la vision. Ce qu'ont fait les chercheurs québécois[4] ? À partir de quelques cellules souches épithéliales de la cornée prélevées d'une niche (*limbus*), un endroit précis de l'œil, ils ont entrepris de multiplier *in vitro* ces précieuses – et trop rares – cellules. Dans le cadre d'essais cliniques, une équipe italienne a greffé ces cellules souches cultivées chez 112 patients et a obtenu des résultats très positifs : certains d'entre eux ont bénéficié de restaurations de l'œil à 76 %. En outre, ces greffes sont restées stables après un an. Un essai clinique sur le même thème doit aussi avoir lieu au LOEX en 2012.

Au sujet des essais cliniques, Lucie Germain fait le constat suivant : « Le Québec est fort en recherche fondamentale. Le premier vaisseau sanguin humain, c'est nous, en 1998 ; la première cornée humaine normale complète, en 1999, c'est encore nous. Mais on a compris qu'il fallait améliorer notre capacité du côté des essais cliniques, afin de pouvoir réaliser la translation vers le patient par la recherche clinique et être en mesure de recevoir une partie des grands essais multisites et multinationaux, et ce, en étant plus présents à l'international. »

« On a compris qu'il fallait améliorer notre capacité du côté des essais cliniques, afin de pouvoir réaliser la translation vers le patient. »

LE « GÉNIE » DE L'ORGANE

S'adonner à la reconstitution d'organes, comme le font ici les chercheurs, c'est composer avec des processus incomplètement compris, c'est entrer en quelque sorte dans le « génie » propre de l'organe à réparer, comme un bon tuteur, un bon faire-valoir qui fait des gestes ici et là, et c'est finalement aussi laisser la biologie reprendre le contrôle, comme le démontre ci-après de manière remarquable cette recherche d'une équipe de scientifiques du ThéCell.

Ceux-ci testent depuis quelques années une des nouvelles approches de reconstitution des tissus appelée « nano-impression » – « afin de reconstituer le tissu cornéen notamment », précise le professeur Berthod. Pour cette approche, ils ont fait appel à l'Institut de recherche sur les matériaux industriels, à Boucherville, dont un des ingénieurs a ajouté un grain de sel important, voire crucial : une matrice de culture nanostructurée pouvant induire une direction dans l'alignement des cellules cornéennes.

En résumé de l'article[5] qu'ils ont publié, ils écrivent : « La reconstitution de tissus comportant une organisation 3D complexe, demeure un véritable défi. » Ils ont donc demandé à l'ingénieur de l'Institut de leur fournir une toute fine matrice dont les nanosillons servent de guide à la croissance des cellules cornéennes. « Les chercheurs se sont rendu compte que ce guidage de la croissance envoyait un signal qui induisait à son tour une orientation dans la deuxième couche cellulaire en devenir ; celle-ci n'étant pas en contact avec les nanosillons, cela démontre que l'organe, à partir des premiers signaux, se reconstruit ensuite en retrouvant toute la complexité de sa structure naturelle », raconte François Berthod.

Est-ce à ce point important que l'équivalent tissulaire présente une structure qui soit le plus proche possible de celle de l'organe ? Réponse : la fonctionnalité de l'organe en dépend. Et c'est particulièrement vrai dans la reconstitution de cornée. D'ailleurs, les chercheurs écrivent : « La transparence, nécessaire à la fonction optique de la cornée, dépend grandement de l'organisation spatiale particulière du stroma cornéen. »

4. Stéphanie PROULX, Julie FRADETTE, Robert GAUVIN, Danielle LAROUCHE et Lucie GERMAIN, « Stem cells of the skin and cornea : their clinical applications in regenerative medecine », *Curr. Opin. Organ. Transplant*, nº 16, 2011, p. 83-89
5. Maxime D. GUILLEMETTE, Bo CUI, Emmanuel ROY, Robert GAUVIN, Claude J. GIASSON, Mandy B. ESCH, Patrick CARRIER, Alexandre DESCHAMBEAULT, Michel DUMOULIN, Mehmet TONER, Lucie GERMAIN, Teodor VERES et Francois A. AUGER, « Surface topography induces 3D self-orientation of cells and extracellular matrix resulting in improved tissue function », *Integr. Biol.*, nº 1, 2009, p. 196-204.

Axe 2 THÉRAPIE CELLULAIRE : APPAREIL MUSCULOSQUELETTIQUE ET NERVEUX

Le cheval est un animal hors du commun. Personnage principal de l'histoire dans le plus récent film de Spielberg[6], il joua un rôle crucial dans les guerres « préindustrielles ». Plus près de nous, il est devenu non seulement un athlète, mais un athlète de cirque tel qu'on peut le voir évoluer dans *Cavalia* !

Pour le ThéCell, c'est la proximité entre la physiologie articulaire équine et celle de l'homme qui donne une valeur ajoutée à cet animal. À un tel point que la Food and Drug Administration, la puissante organisation américaine d'approbation des médicaments, a fait du cheval un des grands animaux modèles pour tester les traitements liés à la réparation du cartilage. « Les chevaux souffrent des mêmes maux que les humains : arthrite, fractures et tendinites, dit Sheila Laverty, responsable de cet axe, spécialiste en chirurgie ostéoarticulaire équine[7] et professeure titulaire au Département de science clinique de la Faculté de médecine vétérinaire de St-Hyacinthe. De plus, comme ce sont des athlètes, ils héritent des problèmes liés à l'entraînement intensif. »

C'est la proximité entre la physiologie articulaire équine et celle de l'homme qui donne une valeur ajoutée à cet animal.

Sheila Laverty

LES CHEVAUX DE Cavalia

Il faut de six mois à plusieurs années pour former un cheval qui se produira sur la scène de *Cavalia*. Ces animaux deviennent ensuite de véritables vedettes. Au cours de leur dernière saison, lorsque le besoin s'en est fait sentir, les chevaux de *Cavalia* ont été soignés par des spécialistes de l'Hôpital équin de la Faculté de médecine vétérinaire de St-Hyacinthe.

Le hic, c'est que certains de ces tissus – particulièrement le cartilage lésé ou atteint d'ostéoarthrose – et les tendinites ont une capacité limitée ou inexistante de guérison.

De plus, la guérison des fractures peut être problématique. C'est cette limitation qui a amené, entre autres, le secteur vétérinaire à s'intéresser à la thérapie cellulaire, au génie tissulaire et à la reconstitution d'organes en 3D. En outre, comme on se retrouve ici tout naturellement en situation préclinique, c'est l'occasion de procéder à des tests plus difficiles à réaliser sur l'humain – où la réglementation éthique est beaucoup plus sévère –, comme l'accès aux cellules souches de source embryonnaire.

« FAIRE POUSSER » DES LIGAMENTS

Même si elle ne mène pas ses recherches au milieu des vétérinaires, Francine Goulet (LOEX) doit tôt ou tard se tourner vers eux pour tester les résultats de son travail. « Elle a réussi à faire pousser un ligament entre deux bouts d'os et l'organe a ensuite été transplanté sur des chèvres », dit Sheila Laverty, qui montre bien par cet exemple comment s'installent les complémentarités entre les différents chercheurs du ThéCell. Francine Goulet a aussi développé des modèles de bronches humaines de type asthmatique, utilisables comme modèles par l'industrie pharmaceutique – un débouché important pour les produits issus du génie tissulaire.

« Cette chercheuse génère des idées superbes, poursuit la responsable de cet axe. Elle travaille en ce moment sur des synthèses de collagène (substance qui compose les matrices extracellulaires, lesquelles agissent comme un ciment entre les cellules). C'est courageux de sa part, car cette thématique s'inscrit un peu en marge des sujets présentement dans l'air du temps. Ces travaux sont très coûteux et très exigeants, et difficiles à porter sans partenaire industriel. »

6. *War Horse*
7. À l'Hôpital équin, l'an dernier, on a traité un peu plus de 1 500 chevaux et ce nombre est en progression. Les animaux y ont été amenés pour des problèmes de nature chirurgicale, des boiteries, mais aussi en médecine interne pour des anomalies respiratoires, par exemple.

Dans le même ordre d'idée, la thérapie cellulaire pourrait bientôt remplacer la greffe osseuse autologue (lorsqu'il est impossible d'effectuer une autogreffe) pour les patients souffrant de fractures des os longs qui ne guérissent pas. La disponibilité de modèles animaux adéquats permettra d'évaluer les différents types de cellules souches pour la réparation osseuse *in vivo*.

La thérapie cellulaire pourrait bientôt remplacer la greffe osseuse autologue (lorsqu'il est impossible d'effectuer une autogreffe) pour les patients souffrant de fractures des os longs qui ne guérissent pas.

RECHERCHER DE NOUVELLES SOURCES DE CELLULES SOUCHES

Comme beaucoup de ses collègues du ThéCell, Sheila Laverty est elle aussi de plus en plus tournée vers les cellules souches – et cela même si elle doit réaliser au moins une intervention chirurgicale par jour (!) sur des chevaux présentant toutes sortes de problèmes d'articulation. Les chercheurs de la Faculté de médecine vétérinaire travaillant dans son axe sont d'un calibre extrêmement relevé. Ainsi, la chercheuse peut compter sur un scientifique réputé internationalement pour ses travaux en clonage reproductif et en manipulations des cellules embryonnaires des grands mammifères, le docteur Lawrence Smith. C'est ce même chercheur qui a cloné Starbuck – le taureau qui a inspiré le film; il était même de l'équipe qui a cloné la première brebis, Dolly.

Dans une étude[8] publiée en 2011, le docteur Smith a utilisé ses compétences en clonage pour mettre au point de nouvelles stratégies de récolte et de culture de cellules souches, notamment à partir d'embryons équins obtenus par parthénogenèse. Le groupe de chercheurs pourra étudier le potentiel de cette lignée pour favoriser la guérison du cartilage, du tendon, du ligament et de l'os.

L'utilisation des cellules souches comme thérapie pour des problèmes myoarthrosquelettiques a un bel avenir. La médecine vétérinaire a un rôle central à y jouer, si on tient compte des ressemblances articulaires entre les espèces. « J'étais à Washington récemment, dit Sheila Laverty. En visite au Musée d'histoire naturelle, mon attention a été attirée par les « genoux « des dinosaures : c'est fascinant de voir à quel point les structures morphologiques ont été conservées ! » (Rires)

Un ligament construit par génie tissulaire

THÉRAPIE CELLULAIRE ET DYSTROPHIE MUSCULAIRE

Enfin, des travaux menés au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) par Jacques P. Tremblay, travaux sur la dystrophie musculaire de Duchenne amorcés depuis près de 30 ans, offrent à la thérapie cellulaire une de ses plus brillantes applications.

La dystrophie de Duchenne est une maladie héréditaire due à une mutation du gène de la dystrophine, situé sur le chromosome X. Un garçon sur 3 500 en est porteur. La mutation de ce gène empêche la production de cette protéine dans les fibres musculaires. Sans dystrophine, les fibres musculaires n'ont aucune résistance et se brisent durant la contraction.

L'utilisation des cellules souches comme thérapie pour des problèmes myoarthrosquelettiques a un bel avenir. La médecine vétérinaire a un rôle central à y jouer.

Le groupe du CHUQ s'intéresse ainsi à un traitement basé sur la transplantation dans les muscles des patients de cellules, appelées myoblastes, qui forment les fibres musculaires. Ces myoblastes sont obtenus d'une biopsie musculaire du père ou de la mère. Or, on a constaté que les myoblastes du donneur introduisaient leurs noyaux, par fusion, dans les fibres musculaires du patient, noyaux qui contiennent le gène normal de la dystrophine. Un essai clinique de phase I sur 9 patients a confirmé l'expression de la dystrophine dans leurs fibres musculaires. On a aussi observé que les myoblastes greffés formaient également des cellules satellites, une cellule souche permettant la réparation des fibres musculaires pendant les mois et les années suivants. Un deuxième essai clinique est en préparation.

8. Joëlle A. DESMARAIS, Simon-Pierre DEMERS, Joao SUZUKI Jr, Simon LAFLAMME, Patrick VINCENT, Sheila LAVERTY et Lawrence C. SMITH, « Trophoblast stem cell marker gene expression in inner cell mass-derived cells from parthenogenetic equine embryos », *Reproduction*, nº 141, 2011 p. 321-332.

Axe 3 THÉRAPIE CELLULAIRE CARDIOVASCULAIRE ET PULMONAIRE

La détérioration de l'intégrité des parois vasculaires du cœur et le développement de plaques athérosclérotiques rendent cet organe vulnérable à la maladie. Ces atteintes ont des conséquences majeures telles que l'insuffisance cardiaque, voire l'infarctus aigu du myocarde, avec la perte fonctionnelle qui s'ensuit liée à la destruction des cardiomyocytes, les cellules du muscle cardiaque.

De même, le diabète et le vieillissement sont associés à une déficience importante des mécanismes de réparation interne du cœur. Or, ces mécanismes sont en bonne partie tributaires de cellules souches.

En effet, en réponse aux signaux moléculaires relâchés par les tissus malades ou blessés, les cellules souches s'activent et produisent des cellules progénitrices. La mobilisation de ces dernières dans le sang ainsi que leur recrutement au site des lésions, constituent un moyen d'autoréparation du système cardiovasculaire. Les cellules ainsi recrutées s'incorporent dans l'endothélium vasculaire ainsi que dans le muscle cardiaque lésé, afin de promouvoir le rétablissement d'un tissu fonctionnel.

L'ENTRÉE EN SCÈNE DE LA THÉRAPIE CELLULAIRE

Au cours des dernières années, des injections directes de cellules progénitrices au site de l'insulte ischémique, de même que la livraison systémique de cellules souches par l'appareil sanguin, ont montré un potentiel réparateur. Ces résultats ont enthousiasmé la communauté scientifique et ouvert la voie à de nouvelles approches thérapeutiques. « Actuellement, il y a deux indications pour ce type d'intervention : l'infarctus aigu du myocarde et l'insuffisance cardiaque découlant de toutes sortes de causes – ischémique ou non », dit le docteur Jean-François Tanguay, responsable au ThéCell de l'axe 3.

Professeur, chercheur et clinicien à l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM), Jean-François Tanguay mène en outre des activités de recherche portant sur les mécanismes moléculaires et cellulaires de la guérison vasculaire. Les systèmes de cultures et d'analyses qu'il a développés en laboratoire lui ont permis d'étendre son champ d'expertise à l'étude de la modulation par les oestrogènes – on le verra plus loin – de différentes populations de cellules progénitrices dérivées de la moelle osseuse et du tissu gras abdominal.

Jean-François Tanguay

À ce sujet, il parle avec enthousiasme de son collègue à l'ICM, hémodynamicien comme lui, formé à Harvard, le docteur Hung Q Ly, très impliqué dans la thérapie cellulaire cardiaque immunomodulatoire et dans des essais cliniques innovateurs visant la réparation du cœur.

Pour le docteur Ly, qui livre un état de la question dans un numéro de *Cardiologie contemporaine* (publié à l'ICM), il ne saurait être question de régénération, mais de réparation. « En moyenne, écrit-il, le cœur humain renferme 20 millions de cardiomyocytes par gramme de tissu. Sachant que le ventricule gauche pèse environ 200 grammes (contenant ainsi environ 4 milliards de cellules) et que pour causer une insuffisance cardiaque clinique, un infarctus doit endommager de 20 à 25 % de ce ventricule, la thérapie cellulaire cardiaque devrait compenser des déficits cellulaires de l'ordre de plusieurs milliards de cellules. » Sa conclusion : « À cause du nombre de cellules utilisées, il faudrait considérer la thérapie cellulaire cardiaque, effectuée selon les méthodes actuelles, comme une stratégie pouvant promouvoir une réparation plutôt qu'une régénération cardiaque. »

VERS LA RÉPARATION CARDIAQUE

Dans cette foulée, l'étude multicentrique et randomisée REPAIR-AMI a permis d'administrer des cellules de la moelle osseuse par voie intracoronarienne à la suite d'un infarctus aigu du myocarde. Cette étude « a fait état d'une augmentation absolue de 5,0 % de la fraction d'éjection et, fait plus important, d'une réduction significative de la survenue des événements cardiovasculaires indésirables majeurs à la suite d'un infarctus ».

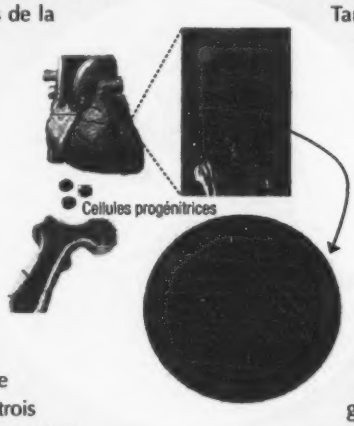
Les résultats continuent de s'avérer fort positifs, puisque, après un an, aucun événement adverse n'a été rapporté chez les 20 patients ayant participé à cet essai clinique. Dans un article[9] publié en 2011 et signé par des chercheurs du ThéCell (Mansour et Noiseux)[10], on

9. S. MANSOUR, D.C. ROY, V. BOUCHARD, L.M. STEVENS, F. GOBEIL, A. RIVARD, G. LECLERC, F. REEVES et N. NOISEUX. « One-Year Safety Analysis of the COMPARE-AMI Trial : Comparison of Intracoronary Injection of CD133 Bone Marrow Stem Cells to Placebo in Patients after Acute Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction », *Bone Marrow Res.*, 2011.
10. Le docteur Samer Mansour, cardiologue à l'Hôtel-Dieu du CHUM / UdeM et membre du ThéCell, a développé un programme de recherche multidisciplinaire dont l'un des objectifs principaux est de mieux caractériser et évaluer l'application clinique d'une population de cellules progénitrices hautement sélectionnées pour le traitement des maladies cardiovasculaires ischémiques.
Le docteur Nicolas Noiseux (de la même institution) a développé un programme de recherche multidisciplinaire de thérapie cellulaire combinant un volet expérimental et un volet clinique pour traiter les maladies cardiovasculaires ischémiques.

souligne l'efficacité du type de cellules souches privilégiées – CD133(+) – pour cet essai clinique. Les CD133(+) sont des cellules souches hématopoïétiques qui possèdent des capacités supérieures d'angiogenèse de même qu'une réelle affinité pour la greffe, ce qui leur confère un excellent potentiel de réparation cardiaque.

Le docteur Ly a poussé les recherches un cran plus loin dans des études où cette fois des cellules souches CD44 (comportant aussi une puissance de régénération) étaient liées à des nanoparticules de synthèse ferromagnétiques afin de pouvoir mieux suivre *in vivo* – par bio-imagerie – leur comportement à l'intérieur même du muscle cardiaque. Cette approche devrait permettre d'en apprendre encore davantage sur les mécanismes de la régénération après la mise en place du greffon.

L'EFFET PARACRINE



Dans le cadre de la médecine régénératrice cardiopulmonaire, le ThéCell s'intéresse également aux sécrétomes, des substances produites par les cellules souches. L'organisation cellulaire à l'intérieur de la moelle osseuse est complexe. Les cellules s'organisent en niches où s'effectuent un ensemble d'interactions entre les cellules souches et les cellules du stroma avoisinant, interactions qui déterminent la relâche de molécules signalétiques. Cet environnement en trois dimensions est considéré comme influençant ou contrôlant l'expression génique et les propriétés définissant la capacité d'autorenouvellement des cellules ou leur capacité à générer différents types cellulaires.

L'étude des effets cellulaires et paracrines des cellules souches permet donc de mieux comprendre les mécanismes de réparation vasculaire et tissulaire. Le docteur Noiseux, mentionné plus haut, est notamment actif dans cette voie[11]. En fait, cette médecine de réparation vise à mieux expliquer les processus biologiques de base des cellules souches, de façon à pouvoir les moduler pour en maximiser le potentiel de réparation.

DES « CELLULES MÉDICAMENTS »

En ce sens, des chercheurs se sont penchés avec attention sur les différences entre les hommes et les femmes quant aux risques de maladies cardiovasculaires et ischémiques. Ainsi, le docteur Jean-François Tanguay s'est intéressé particulièrement aux liens possibles entre une hormone féminine – l'œstrogène – et la modulation des cellules souches.

Dans son laboratoire de l'Institut de cardiologie, il a testé différents éléments de cette question, notamment le rôle de l'œstrogène sur l'activation et l'amplification des cellules progénitrices endothéliales réparatrices de l'endothélium vasculaire. Par exemple, dans l'une de ces études[12], il a démontré que les périodes du cycle menstruel ayant de hauts niveaux d'œstrogène corrélaient avec une plus grande circulation de cellules souches réparatrices dans le sang.

Puis, avec des membres de son équipe multidisciplinaire dont la docteure Isabelle Cloutier, immunologiste, et Kim Tardif, étudiante au doctorat soutenue par le ThéCell, il s'est intéressé à des stratégies visant à augmenter la mobilisation des cellules progénitrices ainsi que leur incorporation à la paroi vasculaire à la suite d'une blessure. Ainsi, pour privilégier la livraison locale d'un nombre élevé de cellules progénitrices fonctionnelles, ils ont travaillé sur la création d'une « matrice » biodégradable pour l'amplification de ces « cellules médicaments »[13].

À la suite de leurs différents tests, le chitosan s'est révélé un polymère d'intérêt pour cette application. Non toxique et biodégradable, ce biopolymère est couramment utilisé en génie tissulaire. Grâce à une collaboration fructueuse avec Françoise Winnik, chimiste (Faculté de pharmacie, Département de chimie, Université de Montréal), également membre du réseau ThéCell, il a été possible de l'adapter pour des applications à la guérison vasculaire.

Période exaltante que celle-ci pour les chercheurs du domaine, tant les avancées sur tous les fronts sont nombreuses. Période où alternent audace et prudence. « Certes, la prudence est encore de mise en la matière – nous n'en sommes après tout que dans les premières années d'essais cliniques –, mais nous nous devons tout de même de prendre certains risques », dit le docteur Tanguay. Il poursuit : « Avant que la technique de déblocage par ballonnet – pour les angioplasties – ne soit acceptée et développée à son plein potentiel, nous avons dû convaincre beaucoup de gens de l'intérêt de cette approche malgré un risque de thrombose atteignant les 26 % avec la première génération de tuteurs métalliques. Puis, les antiplaquettaires sont arrivés, permettant de réaliser de la revascularisation percutanée par ballonnet et tuteur, une stratégie de choix. »

11. T.J. BURDON, A. PAUL, N. NOISEUX, S. PRAKASH, D. SHUM-TIM, « Bone marrow stem cell derived paracrine factors for regenerative medicine : current perspectives and therapeutic potential », *Bone Marrow Research*, 2011.
12. Caroline LEMIEUX, Isabelle CLOUTIER et Jean-François TANGUAY, « Menstrual cycle influences endothelial progenitor cell regulation : A link to gender differences in vascular protection ? », *International Journal of Cardiology*, nº 136, 2009, p. 200-210.
13. Kim TARDIF, Isabelle CLOUTIER, Zhimei MIAO, Caroline LEMIEUX, Corinne ST-DENIS, Françoise M. WINNIK et Jean-François TANGUAY. « A phosphorylcholine-modified chitosan polymer as an endothelial progenitor cell supporting matrix », *Biomaterials*, nº 32, 2011, p. 5046-5055.

Axe 4 THÉRAPIE CELLULAIRE EN HÉMATOLOGIE, ONCOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Quand est survenu en septembre dernier le décès du docteur Ralph Steinman, l'un des colauréats du Nobel de médecine 2011 (et de surcroît Canadien d'origine, né à Montréal et qui a étudié à McGill), l'événement posa un cas de figure: alors qu'on le consacrait pour l'ensemble de ses travaux, le docteur Steinman était mort trois jours plus tôt, mais la nouvelle n'était pas parvenue jusqu'aux oreilles du comité d'attribution, à Stockholm. Or, une règle du Nobel veut qu'on n'attribue pas ce titre suprême de façon posthume. On fit cependant une exception, d'ailleurs permise par les règlements: un prix Nobel peut être légitimé si le lauréat décède entre l'attribution du prix et sa remise effective – dans ce cas-ci, moins de trois jours. Ce rendez-vous raté avec le destin a profondément touché sa famille et la communauté des chercheurs.

Le docteur Jean-Pierre Routy, de l'Université McGill, responsable de l'axe 4 du ThéCell, avait cosigné un article avec lui. « C'est un peu le parrain de notre équipe de chercheurs qui est parti », dit-il avec un profond regret.

Les travaux du lauréat du Nobel de médecine avaient conduit à la découverte d'un nouveau type de globule blanc appelé « cellule dendritique ». Les cellules dendritiques sont les véritables sentinelles du système immunitaire, elles ont la capacité unique d'activer et de réguler l'immunité innée et adaptative[14]. Ces cellules sont responsables de la présentation des antigènes aux autres cellules immunitaires. Dans le cas de l'infection au VIH, elles sont chargées de se débarrasser du virus en stimulant des lymphocytes cytotoxiques qui vont tuer les cellules infectées. Cette approche est au cœur du travail actuel du docteur Routy visant la mise au point d'un vaccin thérapeutique contre le VIH-SIDA.

Jean-Pierre Routy

VACCIN THÉRAPEUTIQUE, VACCIN PRÉVENTIF

Médecin au sein du Service d'hématologie et d'immunodéficience de l'Hôpital Royal Victoria du CUSM et professeur de médecine à l'Université McGill, Jean-Pierre Routy est aussi le codirecteur du Groupe immunothérapie et vaccin du Réseau canadien pour les essais VIH. Du 19 au 22 avril prochain, il coprésidera le Congrès canadien annuel de recherche sur le VIH/SIDA, qui aura lieu cette année à Montréal.

Ce que ce chercheur a en tête? Améliorer l'efficacité des cellules dendritiques afin qu'elles deviennent ultrasensibles au virus. Ce renforcement est possible en leur inoculant des parties du virus appartenant au patient infecté pour ensuite les lui réinjecter. Ainsi est créé un vaccin thérapeutique fait de cellules du patient qui ont été transformées[15]. Par leur capacité à déclencher et à orienter les réponses immunitaires, les cellules dendritiques sont aujourd'hui au cœur de nombreuses stratégies thérapeutiques et apparaissent comme des outils de choix pour la modulation du système immunitaire. Ce vaccin est sécuritaire, car ce ne sont que des fragments du virus qui sont incorporés aux cellules dendritiques, lesquelles proviennent aussi du patient.

Des études cliniques multicentriques mettant en jeu ce vaccin ont été conduites au Québec depuis 2008. Elles ont reçu le soutien des Instituts de recherche en santé du Canada et des National Institutes of Health des États-Unis. Résultats: à la suite de l'immunisation, la virémie de 13 patients est apparue 10 fois moins élevée qu'avant l'immunothérapie et, chez un patient, le virus est demeuré indétectable pendant cinq mois. Quelques articles sont parus à ce sujet, dont un dans la revue *Clinical Immunology*[16].

Ce qui enthousiasme le docteur Routy, c'est qu'on est en train de cerner le virus de toutes parts. Pauline Gravel, la journaliste scientifique du *Devoir*, écrivait le 21 décembre dernier, dans un article à la une: « VIH-SIDA: un vaccin canadien prêt à être testé chez l'humain ». Elle annonçait qu'une équipe de chercheurs « dirigée par le docteur Chil-Yong Kang, de la University of Western Ontario, [...] avait mis au point un vaccin préventif [...] » et que la FDA, l'agence américaine responsable de la gestion des médicaments, venait d'autoriser le démarrage d'essais cliniques.

La stratégie est ici différente de celle du docteur Routy – le vaccin thérapeutique –, où l'on se sert des cellules du patient. Les chercheurs ontariens utilisent plutôt un virus entier (non issu du patient) qui a été inactivé, mais qui induit tout de même, comme tout vaccin préventif, une réaction du système immunitaire des personnes atteintes par le VIH.

Il n'empêche que ces multiples offensives s'ajoutent au succès actuel de la trithérapie, qui bloque la réplication du virus. « Nous sommes entrés dans une période qui laisse entrevoir une fin

14. Il existe de plus en plus d'évidences que les déterminants cellulaires et humoraux de la réponse immunitaire mis en jeu durant des affections persistantes tels les lymphomes, les leucémies, les cancers et les infections virales chroniques soient très semblables. En effet, toutes ces maladies ont un point commun très important: l'induction d'une réponse immunitaire qui est mise en échec par des facteurs provenant de la tumeur ou du virus, ou encore, qui peut en partie contrôler la vitesse de progression de la maladie.
15. Alors que les vaccins classiques sont préventifs et permettent d'activer le système immunitaire pour préparer l'organisme à attaquer le corps étranger en cas d'infection, un vaccin thérapeutique a pour rôle de soigner une maladie déjà présente dans l'organisme. Dans le cas du vaccin thérapeutique contre le VIH-SIDA, le but est de stimuler le système immunitaire, très affecté par l'infection virale.
16. Jean-Pierre ROUTY, Mohamed-Rachid BOULASSEL, Bader YASSINE-DIAB, Charles NICOLETTE, Don HEALEY, Renu JAIN, Claire LANDRY, Oleg YEGOROV, Irina TCHEREPANOVA, Tamara MONESMITH, Lothar FINKE et Rafick-Pierre SEKALY. « Immunologic activity and safety of autologous HIV RNA-electroporated dendritic cells in HIV-1 infected patients receiving antiretroviral therapy », *Clinical Immunology*, vol. 134, nº 2, février 2010.

possible », dit le médecin, dont les 30 dernières années (depuis le premier cas déclaré) ont été passées dans l'ombre de la maladie, mais aussi dans la lumière des personnes atteintes. Et d'où viendra le geste, la molécule qui achèvera le travail ? « Il faut maintenant, comme chercheurs, comme équipe, se permettre de laisser les dernières idées pousser librement, sans y mettre trop rapidement les contraintes universitaires habituelles. »

JACQUES GALIPEAU ET LES CELLULES SOUCHES

Jacques Galipeau

Lawrence Rosenberg

Durant tout ce temps, à l'Institut Lady Davis de recherches médicales de l'Hôpital général juif, le docteur Jacques Galipeau a continué d'observer sous toutes ses facettes le rôle des cellules souches en vue de découvrir de nouveaux traitements pour les cancers et certaines maladies incurables. Il a créé, pour ce faire, le Groupe de recherche de McGill sur les cellules souches et la médecine régénératrice.

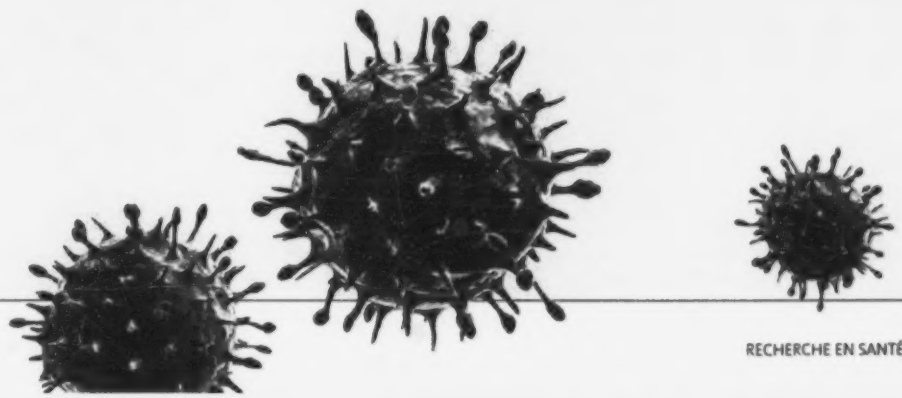
Premier directeur du réseau ThéCell – qui a cédé maintenant les rênes à la professeure Lucie Germain –, le docteur Galipeau est un pionnier côté cellules souches. En 2007 déjà, il lançait un premier essai clinique où il faisait appel à des cellules souches adultes modifiées génétiquement pour traiter un patient souffrant d'hypertension pulmonaire, une maladie rare et souvent mortelle qui touche le poumon et contre laquelle seule une greffe – risquée – était envisageable. Ce traitement novateur consistait à cultiver des cellules souches recueillies dans le sang du patient au sein d'un laboratoire stérile de haute technologie. Les chercheurs injectaient ensuite de l'ADN synthétique dans les cellules souches (conçues pour reprogrammer les cellules afin de produire de l'oxyde nitrique, qui répare les vaisseaux sanguins endommagés du poumon), puis les réinjectaient par intraveineuse au patient. Le pari qu'ont fait les chercheurs a été que les cellules ainsi modifiées puissent jouer un rôle protecteur des tissus pulmonaires.

Le docteur Galipeau est le créateur de l'un des trois centres opérationnels de thérapie cellulaire existant au Québec, les deux autres étant le Centre d'excellence en thérapie cellulaire (CETC) de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et le Laboratoire d'organogenèse expérimentale (LOEX). Le Centre de thérapie cellulaire de l'Institut Lady Davis est localisé sur le campus hospitalier de l'Hôpital général juif de Montréal. Ce centre est maintenant dirigé par le docteur Lawrence Rosenberg. L'expertise scientifique que l'on y trouve permet d'exécuter des manipulations génétiques sur les cellules souches afin de les doter de propriétés pharmacologiques, tel que l'on vient de le voir.

Tout en ayant un pied au ThéCell, le docteur Galipeau a également été très présent à l'intérieur du Réseau canadien des cellules souches, à titre de directeur de la section thérapeutique.

Comme il le laissait entendre dans l'un des récents numéros du magazine *En tête*, de l'Université McGill : « Nous repoussons les frontières de la médecine régénératrice grâce à ces technologies innovantes. L'utilisation de cellules souches est probablement la technologie la plus intéressante à ce jour, et celle qui nous donne de nouveaux moyens pour traiter des maladies dévastatrices. » Le temps est un facteur essentiel, selon lui, pour permettre aux cellules souches de donner la pleine mesure de leur potentiel.

Ces multiples offensives s'ajoutent au succès actuel de la trithérapie, qui bloque la réplication du virus.
« Nous sommes entrés dans une période qui laisse entrevoir une fin possible. »



Denis-Claude Roy

THÉRAPIE CELLULAIRE
Le pôle HMR

par le docteur Denis-Claude Roy, directeur du Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR)

« La thérapie cellulaire, pour moi, c'est l'ouverture sur un tout nouveau monde et une nouvelle façon de penser. Nous identifions, maîtrisons, cultivons, "dressons" et développons des cellules avec des fonctions très spécifiques telles celles de combattre la leucémie et les autres cancers, et de réparer des organes endommagés. C'est la médecine du XXIe siècle, une médecine qui prend avantage de mécanismes physiologiques et naturels afin de traiter les maladies. En effet, il est utopique de penser qu'une seule molécule, une seule pilule pourra guérir ces conditions. À travers les milliards d'années d'évolution, les cellules ont acquis la capacité de se spécialiser pour réaliser des tâches incroyablement complexes. En sélectionnant et modifiant donc ces êtres vivants que sont les cellules, nous pourrons guérir les maladies. Les découvertes majeures réalisées au cours du siècle dernier concernant le système immunitaire et les cellules souches nous ont permis de développer des applications cliniques pour combattre les cancers, les infections et les désordres du système immunitaire, ainsi que réparer des organes tels les yeux, le cœur ou les reins. Nous avons déjà plusieurs études cliniques en cours qui prennent avantage des systèmes hautement évolués que sont les cellules pour aborder ces maladies complexes. »

L'EXPERTISE DE L'HÔPITAL MAISONNEUVE-ROSEMONT EN THÉRAPIE CELLULAIRE

De longue date déjà, avec ses technologies basées sur la biologie des cellules souches humaines, de la manipulation des greffons en hématologie et de l'immunothérapie du cancer (ainsi qu'avec son programme de recherche sur l'expansion de sang de cordon parrainé par le programme Hémovigilance en partenariat avec l'Institut de recherche en immunologie et cancérologie), le Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) s'est forgé une réputation internationale. Quand est venu le temps de poser les bases du Réseau ThéCell en 2009, il figurait déjà comme l'une des infrastructures essentielles – et déjà fonctionnelles – à l'accomplissement d'études cliniques en thérapie cellulaire, avec le Centre multidisciplinaire de développement du génie tissulaire (CMDGT) du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec et le Centre de thérapie cellulaire de l'Hôpital général juif de Montréal.

Et comme si ce n'était pas assez, le voilà qui relance les dés, ce printemps, avec l'inauguration du Centre d'excellence en thérapie cellulaire (CETC), une plateforme technologique de 1 900 m² située dans le pavillon Ronald et Herbert Black, annexé à l'HMR, qui devient ainsi le centre de thérapie cellulaire le plus grand et le plus perfectionné au Canada – et l'un des plus avancés dans le monde.

On trouvera à sa tête, parmi des dizaines d'autres chercheurs, le docteur Denis-Claude Roy, déjà directeur du Centre de recherche ainsi que du Laboratoire de thérapie cellulaire expérimentale et clinique à l'HMR. Le docteur Roy est reconnu internationalement pour sa capacité à transposer des découvertes de laboratoire en applications directes pour le patient et ce, dans le cadre d'études cliniques de phases I et II. Ses travaux sur l'élimination de cellules malignes ou de lymphocytes T dans le greffon ont mené au développement d'une nouvelle méthodologie unique de traitement cellulaire photodynamique, laquelle fait actuellement l'objet de trois études cliniques nationales et internationales. Il compte aussi des partenaires industriels tels Kiadis Pharma, ImmunoGen/Sanofi-Aventis et Octane.

Le CETC disposera d'un ensemble de 13 salles blanches permettant des manipulations cellulaires complexes, la culture cellulaire à long terme, la sélection immunomagnétique et photodynamique, la cytométrie de flux, l'entreposage et la congélation. La section GMP (Good Microbiological Practice), enfin, sera isolée par des systèmes de sas d'entrée et de sortie, et l'aération (pression, température, humidité, nombre de particules) sera rigoureusement contrôlée.

ENJEUX SOCIOÉTHIQUES DES THÉRAPIES CELLULAIRES ET TISSULAIRES

Bartha Maria Knoppers

L'objectif principal de cette plateforme est d'accompagner les chercheurs dans leur réflexion sur les enjeux éthiques, juridiques et sociaux soulevés par la transition de la recherche vers les premiers essais cliniques dans les domaines de la médecine régénératrice et de la thérapie cellulaire.

C'est que, dans le contexte réglementaire actuel, qui est basé sur les notions de « drogue » et d'« instrument thérapeutique », cette idée de cellules « médicaments » – cellules que l'on étend, transforme, extrait et greffe – force les organismes de contrôle à rebrasser les cartes de classification. « Tout cela nous amène à prévoir une réforme de la réglementation ou, à tout le moins, à élaborer des documents d'orientation », écrit la responsable de cette infrastructure, la professeure Bartha Maria Knoppers, dans une synthèse préparée pour le présent dossier.

Bien que la tendance actuelle soit aux recherches basées sur les cellules souches pluripotentes induites (iPS) et que celles-ci présentent les mêmes avantages que les cellules souches embryonnaires (sans les inconvénients éthiques associés à la manipulation d'embryons), Mme Knoppers croit que ces iPS soulèvent tout de même des questions socioéthiques et juridiques : « Par exemple se posent les questions à propos du respect de la vie privée du donneur (puisque les cellules portent l'ADN de cette personne et qu'elles contiennent une quantité incommensurable d'informations sur elle, y compris ses prédispositions génétiques). Apparaissent aussi les questions de consentement, de propriété intellectuelle, ainsi que les préoccupations au sujet de la création des gamètes à la suite de la programmation des iPS vers leurs sources.

« D'autres enjeux sur le plan éthique et juridique, poursuit-elle, touchent les questions associées à la création de banques de cellules souches comme sources essentielles de matériaux biologiques pour la recherche fondamentale et translationnelle (c.-à.-d. comment promouvoir l'accès transnational des cellules souches et leurs qualité et contrôle). Étant donné, donc, les développements rapides et évolutifs dans le domaine des cellules souches, notre groupe continuera à aider les chercheurs du ThéCell dans leurs demandes d'approbation auprès des comités éthiques et leur réflexion sur les éventuelles questions d'ordre éthique. »

« Nous visons à fournir de la consultation éthique aux chercheurs du ThéCell. »

BARTHA MARIA KNOPPERS, Ph. D. (Paris I - Sorbonne), est notamment directrice du Centre de génomique et politiques de la Faculté de médecine de l'Université McGill. Elle est présidente du groupe d'éthique de l'International Stem Cell Forum depuis 2006.

[redacted]

...UNE QUESTION DE VIE S !

www.frqs.gouv.qc.ca

Fonds de recherche Santé

Québec